



**HAL**  
open science

# Dysrythmie dans la maladie de Parkinson : le jeu sérieux comme remédiation des troubles de la coordination

Frédéric Puyjarinet

## ► To cite this version:

Frédéric Puyjarinet. Dysrythmie dans la maladie de Parkinson : le jeu sérieux comme remédiation des troubles de la coordination. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, 2019. Français. NNT : 2019MONT4004 . tel-02869439

**HAL Id: tel-02869439**

**<https://theses.hal.science/tel-02869439v1>**

Submitted on 16 Jun 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

École doctorale Sciences du Mouvement Humain (ED 463)

Unité de recherche EuroMov (EA2991)

## Dysrythmie dans la maladie de Parkinson: le jeu sérieux comme remédiation des troubles de la coordination

Présentée par Frédéric PUYJARINET

Le 14 Novembre 2019

Sous la direction de  
Simone DALLA BELLA et Serge PINTO

Devant le jury composé de

Jennifer COULL, CR CNRS, HDR, Laboratoire de Neurosciences Cognitives,  
Aix-Marseille Université, France

Arnaud DELVAL, PU-PH, Université de Lille, CHU de Lille, France

Valérie COCHEN DE COCK, MD, PhD, HDR, Clinique Beau Soleil,  
Laboratoire EuroMov, Montpellier, France

Sonja KOTZ, Pr, University of Maastricht, Netherlands

Simone DALLA BELLA, Pr, University of Montreal, Canada, et Université de Montpellier, France

Serge PINTO, CR CNRS, HDR, Laboratoire Parole et Langage, Aix-Marseille Université, France

Rapporteur

Rapporteur, Président

Examineur

Examineur

Co-directeur

Co-directeur



UNIVERSITÉ  
DE MONTPELLIER

## Résumé

Au-delà des symptômes cardinaux qui caractérisent la maladie de Parkinson (MP) – tremblement, akinésie, et rigidité – des déficits rythmiques se manifestent dans différents domaines de coordination motrice, comme au niveau du membre supérieur, de la sphère oro-faciale, ou de la marche. Des altérations rythmiques sont également mises en évidence sur des tâches de perception de rythme (*i.e.*, sur des tâches n'impliquant pas de production motrice). Face à l'étendue des dysfonctionnements rythmiques dans la MP, l'hypothèse d'une *dysrythmie généralisée* a été formulée. Cette hypothèse implique que l'ensemble des altérations rythmiques qui s'observent au travers de diverses tâches et dans différents systèmes effecteurs partage des mécanismes causaux communs. Néanmoins, cette proposition n'a pas été confirmée à ce jour, et nombre de questions demeurent, tant sur le plan théorique que clinique : les déficits rythmiques caractéristiques de la MP sont-ils réellement liés ? Une source commune aux manifestations rythmiques déficitaires est-elle envisageable ? Si tel est le cas, quels en sont les corrélats cérébraux, et les retombées cliniques ? Elaborée autour de deux principaux axes de recherche, cette dissertation avait pour objectif principal de tester l'hypothèse d'une dysrythmie généralisée dans la MP, au travers de deux questions : *i*) existe-t-il des liens entre trois domaines de production rythmique (*i.e.*, coordinations oro-faciale, manuelle, et de marche) et un domaine perceptif dans la MP ?; et *ii*) quel est l'impact d'un entraînement rythmique d'un domaine moteur (*i.e.*, coordination rythmique manuelle) sur d'autres domaines de coordination motrice (*i.e.*, oro-faciales et de la marche) ?

L'ensemble des résultats confirme l'hypothèse d'une dysrythmie généralisée dans la MP, et l'existence très probable d'altérations de mécanismes en lien avec une fonction prédictive générale qui, lorsqu'elle est la cible d'un entraînement rythmique, pourrait permettre de réduire certains troubles moteurs dans la MP.

**Mots-clés : Dysrythmie – Maladie de Parkinson – Rythme – Jeu sérieux – Rééducation**

## Abstract

Beyond the cardinal signs that characterize Parkinson's disease (PD) – rest tremor, akinesia, and rigidity – Parkinsonian individuals often manifest rhythmic deficits in various areas of motor coordination, such as movements of the upper limb, the orofacial sphere, or in gait. Rhythm impairment is also found in rhythmic perception tasks (*i.e.*, tasks that do not involve motor production). For explaining this variety of rhythmic deficits, the hypothesis of a generalized dysrhythmia was proposed. This hypothesis implies that all rhythmic alterations observed across various tasks and in different motor systems may stem from a common central dysfunction. Nevertheless, this proposal was not confirmed so far, and many questions remained, both theoretically and clinically: are PD rhythmic deficits actually related? May a common source explain those rhythm-impaired manifestations? If so, what are the associated brain correlates and clinical perspectives? Designed upon two main research axes, the main objective of this dissertation was to test the hypothesis of generalized dysrhythmia in PD, by means of two research questions: *i*) are there links between three domains of rhythmic production, (namely orofacial, manual, and gait coordination) and a perceptual rhythmic domain in PD?; and *ii*) what is the impact of a rhythmic training provided to a motor domain (*i.e.*, manual rhythmic coordination) on other motor coordination domains (*i.e.*, orofacial and walking)?

All our results confirm the hypothesis of a generalized dysrhythmia in PD, and the most likely existence of malfunctioning mechanisms that may serve a general predictive function that, when trained, could alleviate some motor symptoms in PD.

**Keywords: Dysrhythmia – Parkinson's disease – Rhythm – Serious game – Rehabilitation**

# Table des matières

---

<b>Préambule .....</b>	<b>4</b>
------------------------	----------

<b>Chapitre 1 - Neurosciences du rythme .....</b>	<b>8</b>
---------------------------------------------------	----------

1.1 Origine des capacités rythmiques chez l'humain .....	10
1.2 Les capacités rythmiques : définition, théories et modèles .....	12
1.2.1 Capacités rythmiques et concept de <i>timing</i> .....	12
1.2.2 <i>Timing</i> explicite et <i>timing</i> implicite .....	14
1.2.3 <i>Timings</i> relatifs aux durées et au rythme .....	17
1.3 Bases cérébrales des capacités rythmiques .....	27
1.3.1 Bases cérébrales de la perception du rythme .....	27
1.3.2 Bases cérébrales de la production rythmique .....	32
1.4 Liens entre rythme et cognition .....	33
1.5 Liens entre rythme et mouvement .....	34
1.5.1 Etudes ethnologiques, et de neuroimagerie .....	34
1.5.2 Etudes portant sur des populations pathologiques .....	34

<b>Chapitre 2 - Les capacités rythmiques dans la maladie de Parkinson : description et caractéristiques .....</b>	<b>38</b>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

2.1 La maladie de Parkinson : généralités .....	39
2.1.1 Introduction, et données épidémiologiques .....	39
2.1.2 Sémiologie : description et évolution des symptômes .....	40
2.1.3 Physiopathologie .....	44
2.1.4 Prises en charge .....	50



2.2	Les déficits rythmiques dans la MP : revue de littérature	53
2.2.1	Déficits rythmiques au niveau du membre supérieur.....	55
2.2.1	Déficits rythmiques dans le domaine oro-facial et de la production de la parole.....	68
2.2.2	Déficits rythmiques dans le domaine de la marche.....	80
2.2.3	Déficits rythmiques dans le domaine du traitement perceptif .	90

## **Chapitre 3 – L’hypothèse d’une dysrythmie généralisée : étude corrélacionnelle et évaluation des effets d’un entraînement rythmique.....96**

3.1	L’hypothèse d’une dysrythmie généralisée .....	97
3.2	Article 1 .....	99
3.3	Un jeu sérieux pour entraîner les capacités rythmiques .	107
3.4	Article 2.....	109
3.5	Effets d’un entraînement rythmique sur les coordinations oro-faciales, manuelles, et de la marche .....	116
3.6	Article 3.....	118
3.7	Discussion .....	132

## **Chapitre 4 - Conclusions générales et perspectives ..... 136**

4.1	Synthèse .....	137
4.1.1	L’hypothèse d’une dysrythmie dans la MP confirmée ? .....	137
4.2	Considérations théoriques et perspectives.....	138
4.2.1	Un mécanisme central de traitement du rythme.....	138
4.2.2	Implication de boucles de régulations perceptivo-motrices : l’exemple de la production de la parole et de la marche .....	139
4.2.3	Modélisation interne et propriétés prédictives .....	143
4.2.4	Du <i>timing</i> explicite au <i>timing</i> implicite : des effets bénéfiques transférables ? .....	144

4.2.5	La question des spécialisations fonctionnelles des structures-clés	145
4.3	Considérations cliniques et perspectives	146
4.3.1	L'évaluation de la perception du rythme en pratique clinique : un enjeu de taille ?	146
4.3.2	Les jeux sérieux : des dispositifs thérapeutiques à prendre au sérieux ?	147
4.3.3	Entraînement rythmique et FOG : des effets bénéfiques attendus ?	148
4.4	Conclusions	150

**Références ..... 153**

**Annexes ..... 198**

# Préambule

---

Les capacités de perception et de production rythmiques sont universelles et largement répandues. De l'apprentissage de la parole à la pratique de la danse, en passant par l'écoute de la musique, les situations qui engagent les capacités rythmiques sont nombreuses et expérimentées par tous. Dans le domaine perceptif, des compétences précoces montrent que le nourrisson est capable de réagir lorsque des stimuli rythmiques sont manipulés expérimentalement. Plus tard, le jeune enfant se dote progressivement de compétences qui vont lui permettre de se synchroniser efficacement à des stimuli externes (*e.g.*, frapper des mains ou marcher au rythme d'une musique). Adultes, il nous arrive de battre du pied ou de frapper des mains au rythme d'un morceau de musique lors d'un concert. Même des mouvements très automatisés sont susceptibles de refléter nos capacités rythmiques, comme dans l'exemple de la marche qui obéit à certaines propriétés temporelles (*e.g.*, la régularité des pas).

De nombreux paradigmes expérimentaux permettent d'évaluer les capacités rythmiques avec précision. L'évaluation systématique de ces capacités est importante pour une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans le traitement et les productions rythmiques chez certains patients, comme dans le cas de la maladie de Parkinson (MP). La MP constitue un modèle pertinent pour étudier le rythme, de par sa physiopathologie caractéristique qui recouvre des structures et réseaux cérébraux connus pour être impliqués de manière importante dans les capacités rythmiques. Nous savons notamment que les ganglions de la base, leurs projections vers les aires motrices, et le cervelet jouent un rôle clé dans le traitement rythmique, tout comme dans la motricité de manière plus générale. Le fait d'étudier le rythme dans la MP représente à ce titre une porte d'entrée vers une meilleure compréhension des mécanismes et phénomènes impliqués dans différentes coordinations motrices.

Sur un plan clinique, les troubles de la coordination oro-faciale et de la production de la parole (*i.e.*, dysarthrie hypokinétique, qui impacte négativement les activités sociales du patient), ainsi que les troubles de la marche – qui augmentent dramatiquement le risque de chute – sont largement documentés dans la MP. De nombreuses études se

sont penchées sur les paramètres rythmiques de ces coordinations motrices, et ont montré que ceux-ci sont souvent altérés comparativement à des sujets exempts de pathologie. De façon intéressante, le domaine des coordinations motrices n'est pas le seul dans lequel les sujets parkinsoniens manifestent des troubles rythmiques. En effet, des performances rythmiques plus faibles sont également documentées dans des tâches de perception rythmique (*i.e.*, en l'absence de production motrice). **Ces observations ont inspiré l'hypothèse d'une dysrythmie généralisée dans la MP. Selon cette hypothèse, les déficits rythmiques – de perception et de production – pourraient partager une source commune, précisément un mécanisme central dédié au rythme, et indépendant des systèmes effecteurs.** Cette hypothèse est séduisante à plusieurs titres, à commencer par le fait qu'elle pourrait fournir une explication parcimonieuse aux altérations rythmiques dans la MP. Par ailleurs, ce concept de dysrythmie généralisée pourrait expliquer pourquoi les différentes formes d'indication auditive externe (*e.g.*, métronome, musique) s'avèrent souvent efficaces pour améliorer des coordinations rythmiques telles que la marche ou les coordinations oro-faciales. Cependant, cette hypothèse n'a pas encore été confirmée expérimentalement dans la MP, et de nombreuses questions demeurent : les mécanismes impliqués dans le traitement et les productions rythmiques sont-ils tâche-dépendants ? Ou au contraire sont-ils généraux, et obéissent-ils à des propriétés communes, conformément à l'hypothèse de la dysrythmie généralisée ? Les déficits repérés dans différents systèmes effecteurs sont-ils corrélés ? Et quel serait l'impact d'un seul et même entraînement rythmique sur plusieurs effecteurs ?

**Dans cette thèse, je propose de tester l'hypothèse d'une dysrythmie généralisée dans la MP.** Les objectifs de ce travail se décomposent en deux principaux buts :

*i)* vérifier au travers d'une étude corrélationnelle s'il existe des liens entre les déficits rythmiques de différents effecteurs chez des patients parkinsoniens (*i.e.*, coordinations oro-faciales, manuelles, et de la marche, **Article 1**)

*ii)* tester si les effets d'un entraînement rythmique (**Article 2**) dans un domaine de coordination s'étendent à d'autres domaines de coordination motrice (**Article 3**)

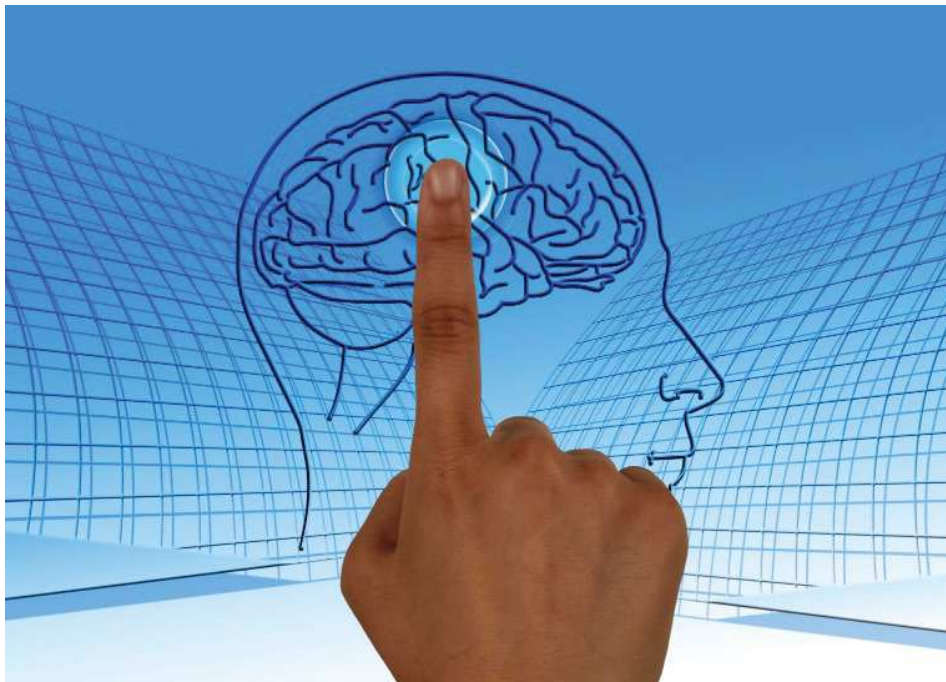
La partie théorique de cette thèse sera l'occasion d'introduire le concept de rythme, et, notamment de décrire plusieurs des modèles théoriques qui ont influencé l'étude et la compréhension du traitement et des productions rythmiques, et qui ont

contribué à l'émergence d'une neuroscience du rythme (**Chapitre 1**). Par la suite, et après avoir introduit la MP et ses principales caractéristiques, je ferai l'état de l'art sur les déficits rythmiques dans la MP à la faveur d'une revue systématique de la littérature, pour répondre à la question : que sait-on des performances rythmiques des sujets parkinsoniens comparativement à des sujets contrôles ? (**Chapitre 2**). La partie expérimentale s'intéressera donc directement à l'hypothèse d'une dysrythmie généralisée (**Chapitre 3**) au travers des études précédemment citées (**Article 1**, et **Article 3**), et entre lesquelles s'intercalera une autre étude démontrant qu'un jeu sérieux spécifiquement conçu pour entraîner les capacités rythmiques est adapté à une pratique à domicile auprès de patients parkinsoniens (**Article 2**). Cette thèse se terminera enfin par une discussion générale (**Chapitre 4**) dans laquelle l'hypothèse d'une dysrythmie généralisée, les considérations théoriques et cliniques des résultats obtenus, ainsi que les perspectives de ce travail, seront successivement abordés.



# Chapitre 1 - Neuroscience du rythme

---







## 1.1 Origine des capacités rythmiques chez l'humain

L'être humain est confronté de manière régulière à des situations dans lesquelles il est amené à percevoir des occurrences d'événements rythmiques. Par moments, il est amené à se synchroniser avec celles-ci. Nous sommes par exemple spontanément ou intentionnellement capables de frapper des mains ou du pied au rythme d'une musique. La synchronisation des mouvements au rythme d'un stimulus (musique, métronome) implique d'être doté de capacités perceptives efficaces autorisant l'extraction d'une pulsation régulière qui sépare de manière égale les occurrences dans le temps. Cette caractéristique se réfère au *rythme* (London, 2012). La majorité d'entre nous est équipée pour extraire efficacement un rythme d'une séquence de stimuli périodiques et pour se synchroniser à lui (Repp, 2005; Repp & Su, 2013; Sowiński & Dalla Bella, 2013). Comment expliquer que l'être humain ait pu développer des compétences spécifiques dans ce domaine ?

Les productions rythmiques sont répandues chez l'humain, tout comme chez d'autres mammifères comme le lion de mer (Cook *et al.*, 2013) ou l'oiseau (Patel *et al.*, 2009). De manière générale dans le règne animal, plusieurs catégories de comportements intègrent des caractéristiques périodiques issues de l'environnement, et peuvent impliquer des mécanismes de base (ex. : le système nerveux autonome qui se régule en fonction du rythme circadien, Crystal, 2001). On observe aussi des mouvements rythmiques dans le domaine de la locomotion (Taga, Yamaguchi, & Shimizu, 1991), ou lorsqu'il s'agit d'optimiser des comportements d'apprentissage (Brunner, Kacelnik, & Gibbon, 1992; Kacelnik & Brunner, 2002). Ces événements peuvent concerner des échelles de temps différentes (Merchant & De Lafuente, 2014). Chez l'humain, la précision temporelle dans les domaines de la musique et de la parole est de l'ordre de la milliseconde (Buhusi & Meck, 2005). Enfin, certains comportements seront sensibles à de plus grandes échelles de temps comme celles inhérentes à l'alternance des saisons, intégrée notamment par les oiseaux migrateurs. Il apparaît donc que pour adapter certaines catégories de comportements aux caractéristiques périodiques de l'environnement, la régularité des stimuli doit être intégrée par le système nerveux. Chez l'Homme, des comportements particulièrement élaborés et flexibles se sont développés au cours du temps, rendant

possible, par exemple, des performances musicales de haut vol. Comment expliquer l'origine de telles capacités ?

Dans le domaine de la musique, plusieurs hypothèses relatives à l'origine des comportements rythmiques ont été proposées. Pour certains, il s'agit d'une invention humaine, un pur produit culturel sans support biologique bien identifié, ou à défaut une conséquence de l'évolution des habiletés langagières comme l'a défendu Pinker (1997), mais cette hypothèse a été largement remise en question (Patel, 2010; Trainor, 2015). Dernièrement, la signification adaptative des capacités rythmiques a été plus sérieusement étudiée (McDermott & Hauser, 2005 ; Mithen, 2006 ; Wallin, Merker, & Brown, 1999). De ce point de vue, la danse – activité qui implique d'être capable d'extraire un rythme et de se synchroniser à lui – et les compétences musicales auraient évolué parallèlement, avec pour point commun les capacités rythmiques et leur rôle dans la sélection sexuelle (Dean, Byron, & Bailes, 2009). De plus, se synchroniser collectivement au son d'un rythme aurait un rôle coopératif et faciliterait *in fine* la cohésion sociale (Phillips-Silver, Aktipis, & Bryant, 2011). Les activités rythmiques pourraient être ainsi considérées comme des outils de communication non- ou pré-verbales (Richter & Ostovar, 2016). Le point de vue évolutionniste met donc en avant les avantages que confèrerait la capacité à extraire correctement un rythme et à se synchroniser à lui. Traiter efficacement des informations rythmiques serait de fait une des clés de voûte de l'évolution des compétences musicales (Hagen & Bryant, 2003; Hagen & Hammerstein, 2009; McDermott & Hauser, 2005).

Un autre argument qui supporte l'importance des capacités rythmiques chez l'humain au cours de l'évolution réside dans le fait que percevoir un rythme semble inscrit dans le répertoire sensoriel de l'individu dès son plus jeune âge (Drake, Jones, & Baruch, 2000; Hannon & Trehub, 2005; Kirschner & Tomasello, 2009 ; Phillips-Silver & Trainor, 2005). Il a été démontré par exemple que le système nerveux de très jeunes enfants réagit automatiquement à l'omission d'un stimulus périodique (*e.g.*, dilatation des pupilles, accélération du rythme cardiaque, Brackbill & Fitzgerald, 1972; Colombo & Richman, 2002). La capacité à traiter – même implicitement – des informations périodiques pourrait donc constituer une forme primitive de sensibilité au rythme. Par ailleurs, un autre argument qui souligne le caractère constitutionnel de la capacité à traiter le rythme réside

dans le phénomène d'entraînement neuronal<sup>1</sup>. Celui-ci s'observe lorsque des populations particulières de neurones se mettent à osciller à la même fréquence qu'un stimulus externe périodique (Fujioka, *et al.*, 2012; Nozaradan *et al.*, 2011, 2012). Dans leur ensemble, ces éléments suggèrent que la capacité à percevoir un rythme pourrait être innée. Les compétences de synchronisation à un stimulus régulier pourraient, quant à elles, émerger un peu plus tard dans le développement de l'enfant, cette habileté étant très probablement sous-tendue par des capacités de contrôle moteur plus élaborées (Kirschner & Tomasello, 2009).

En résumé, **les capacités rythmiques sont très probablement inscrites dans le répertoire perceptif et comportemental de l'être humain**, puisque des compétences très précoces ont été observées, notamment au niveau de la perception d'occurrences périodiques. Parce qu'elles entretiennent des liens étroits avec d'autres fonctions telles que la cohésion sociale, la communication, la sélection sexuelle, la cognition, ou le mouvement, comprendre les bases cérébrales des capacités rythmiques, leur développement, les déficits qui peuvent y être associés, et l'impact de leur remédiation dans certaines conditions pathologiques, revêt une importance de premier ordre dans le domaine de la recherche.

## 1.2 Les capacités rythmiques : définition, théories et modèles

### 1.2.1 Capacités rythmiques et concept de *timing*

Le *timing* n'est pas un terme monolithique. Il englobe généralement différentes capacités qui se réfèrent à l'utilisation d'informations temporelles telles que les durées

---

<sup>1</sup> L'entraînement est entendu ici dans son acception neurophysiologique : un stimulus périodique (*i.e.*, répétitif) est perçu par un ensemble de neurones spécifiquement dédiés à cette fonction, lesquels génèrent une activité électrique décelable par des techniques d'enregistrement électroencéphalographique. Des travaux récents font état de cette propriété remarquable d'entraînement neuronal à des stimuli auditifs, qui serait à l'origine de la perception de patterns rythmiques externes et de la capacité du système perceptivo-moteur à se synchroniser aux propriétés métriques des stimuli externes (Fujioka *et al.*, 2012 ; Nozaradan, 2014).

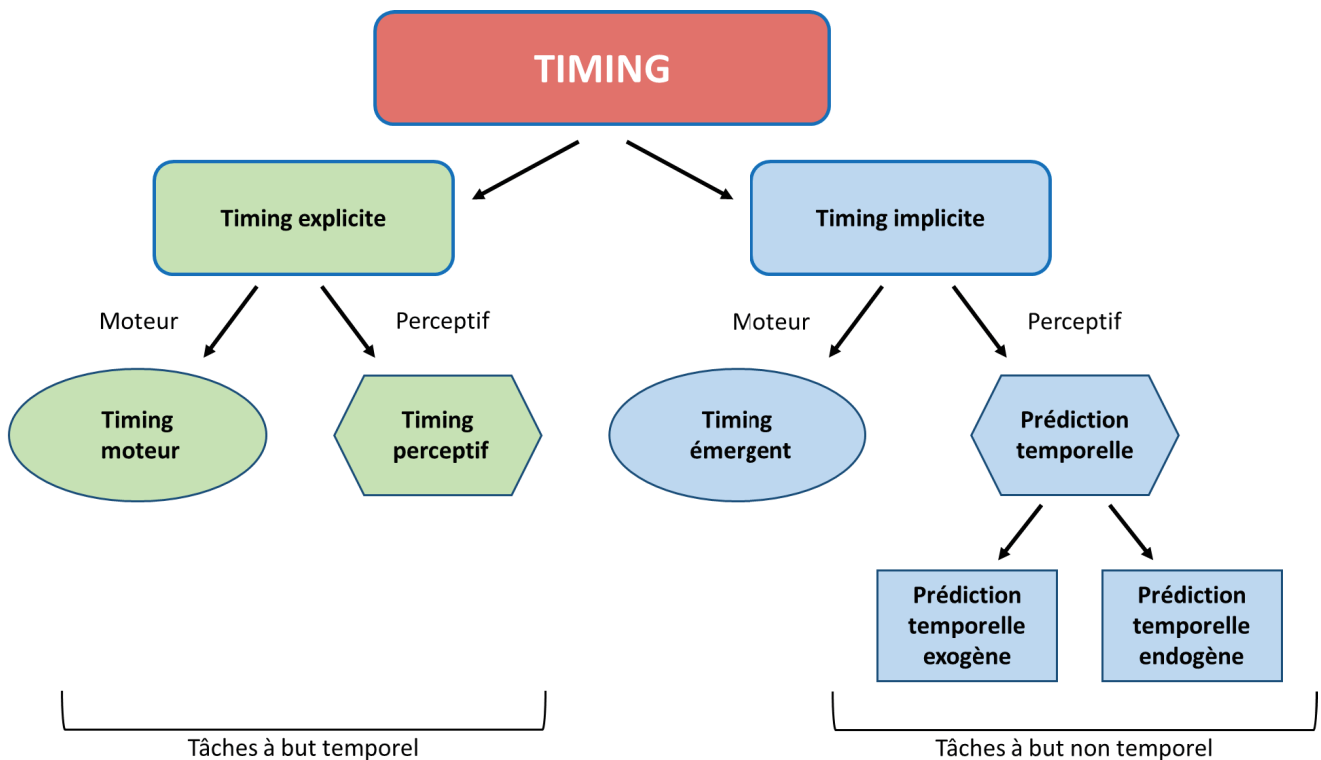
ou le rythme (Allman, Teki, & Griffiths, 2014; Repp & Su, 2013; Coull & Nobre, 2008 ; Schirmer, Meck & Penney, 2016). Dans ce cadre, il s'agit donc de regrouper sous le terme *timing* des capacités de traitement perceptif d'occurrences temporelles périodiques ou isolées, qu'elle qu'en soit la nature (*e.g.*, visuelle, auditive, tactile), et des possibilités de réponse à ces événements temporels (*e.g.*, se synchroniser à des stimuli rythmiques, émettre un jugement sur la durée d'un stimulus, etc.). Dans cette thèse, nous utiliserons le terme *timing* en référence à cette définition, régulièrement reprise dans la littérature internationale.

Les capacités rythmiques sont appréhendées comme une sous-catégorie des capacités de *timing* entendues dans leur sens large. Le rythme se définit comme un percept qui émerge à partir d'un événement ou d'un comportement caractérisés par une régularité temporelle (Deutsch, 2013; London, 2012 ; Schirmer, Meck & Penney, 2016). Cette régularité temporelle peut être éventuellement organisée en structure régulière avec des temps forts et faibles. En d'autres termes, **le rythme est une notion qui renvoie à la structure temporelle d'une séquence d'événements (*e.g.*, notes dans une mélodie) dans laquelle les durées sont organisées selon différents niveaux métriques. Ces niveaux métriques correspondent à différentes périodicités (*e.g.*, niveau de la noire, ou de la croche) emboîtées les unes dans les autres. En anglais, le *beat* – ou la pulsation en français – réfère généralement à la périodicité dominante dans la structure temporelle parfois simple (*e.g.*, celle d'un métronome), parfois complexe (*e.g.*, celle d'un morceau de musique). Dans ce manuscrit, c'est à cette définition que nous nous référerons à chaque fois que nous utiliserons le terme « rythme ».**

Plusieurs catégorisations ont été proposées pour rendre compte des différentes dimensions des capacités de *timing* et des mécanismes cérébraux qui s'y rapportent. L'une de ces catégorisations repose sur une double dissociation entre *timing* explicite et implicite d'une part, et entre *timing* relatif aux durées (*interval-based timing*, ou *duration-based timing*) et relatif au rythme (*beat-based timing*) d'autre part (Coull & Nobre, 2008 ; Teki *et al.*, 2011).

## 1.2.2 *Timing* explicite et *timing* implicite

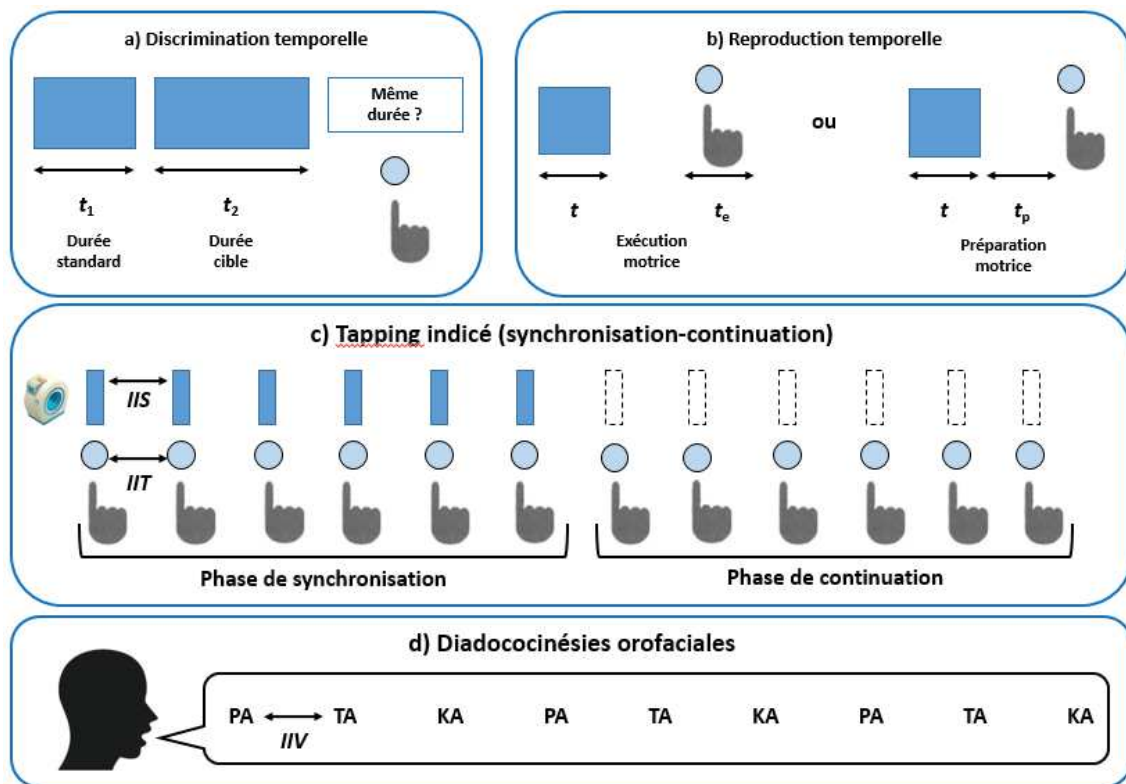
Cette dichotomie a été proposée par Coull et collaborateurs (Coull & Nobre, 2008 ; **Figure 1.1**).



**Figure 1.1.** Taxonomie fonctionnelle du timing. Le timing explicite est engagé dans des tâches qui requièrent intentionnellement et consciemment une production motrice (timing moteur), ou une discrimination perceptuelle (timing perceptif) d'un stimulus temporel. Le timing implicite est le sous-produit d'une régularité temporelle d'un comportement moteur (timing émergent) ou d'une entrée perceptuelle (prédiction temporelle). Les prédictions temporelles peuvent être mises en jeu soit de manière exogène ou endogène. D'après Coull & Nobre, 2008.

Le *timing* explicite est impliqué dans des situations qui mettent en jeu un traitement temporel *conscient*, avec un but temporel clairement identifié (ex. : reproduire une durée, se synchroniser à un stimulus externe de type métronome, etc., **Figure 1.2**). Ce type de *timing* est également impliqué dans les tâches perceptives telles que les capacités de discrimination de durée (e.g., Piras & Coull, 2011), ou encore le fait de

détecter des changements de tempo dans une séquence rythmiques (détection d'anisochronie, e.g., Benoit *et al.*, 2014).



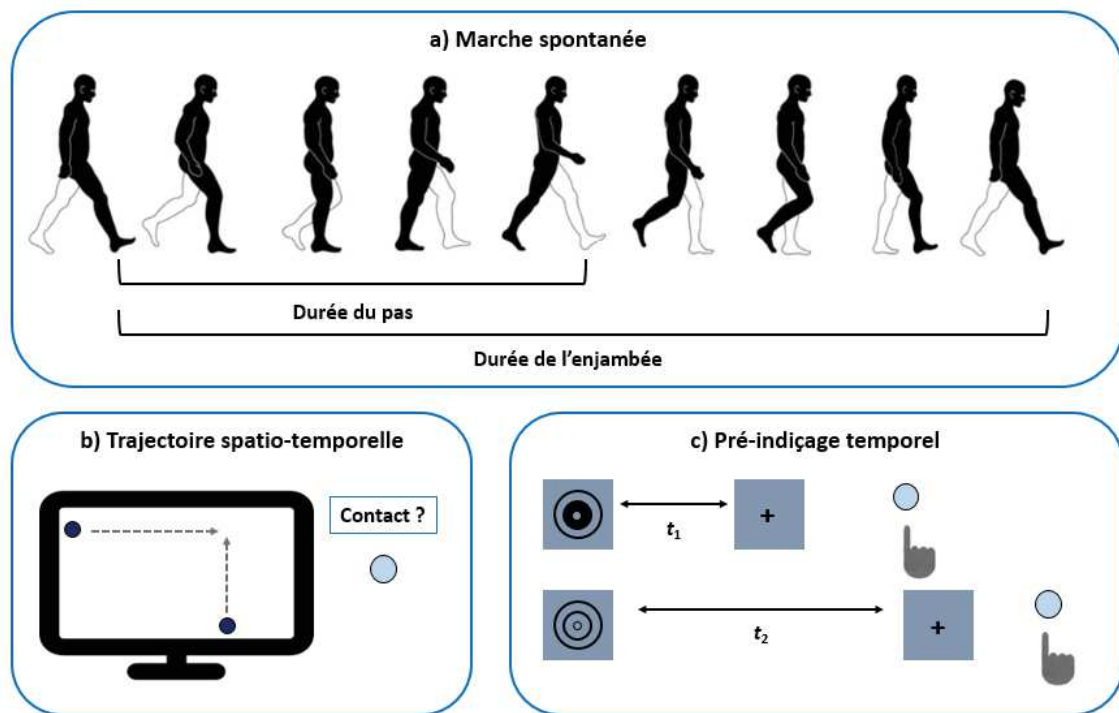
**Figure 1.2.** Exemples de tâches de timing explicite. a) Tâche de discrimination temporelle. Le sujet compare la durée du second stimulus ( $t_2$ ) avec une durée standard ( $t_1$ ) présentée au préalable. Le sujet répond en pressant un bouton, ici lorsque les deux sons ont la même durée. b) Tâche de reproduction temporelle. Le sujet doit reproduire une durée standard ( $t$ ) soit en pressant un bouton avec la même durée que ( $t$ ) – la réponse enregistrée correspond alors au temps d'exécution motrice ( $t_e$ ) – soit en pressant brièvement un bouton après avoir observé un délai correspondant à ( $t$ ), dans ce cas la réponse enregistrée correspond au temps de préparation motrice ( $t_p$ ). c) Tâche de synchronisation-continuation, avec tapping digital. Le sujet doit dans un premier temps se synchroniser aux stimuli sonores dont l'intervalle inter-stimuli (IIS) est isochrone, avant de poursuivre ses productions motrices en l'absence de stimulus et en maintenant ses productions avec la même régularité (intervalle inter-frappes, IIF). d) Tâche de diadococinésies oro-faciales. Le sujet est invité à produire les syllabes « PA TA KA » à un rythme aussi régulier que possible. La performance sera mesurée sur la base de l'intervalle inter-voyelles (IIV) moyen. Adapté de Coull & Nobre, 2008.

Le *timing* implicite est quant à lui impliqué dans des tâches qui ne nécessitent pas de traiter des informations temporelles *intentionnellement*. Le *timing* implicite est lui-même subdivisé en deux catégories : le *timing* émergent, et les prédictions temporelles.

Le *timing* émergent concerne la régularité temporelle que l'on retrouve dans certains mouvements cycliques (*e.g.*, marcher, tracer des cercles en continu, **Figure 1.3**). Ce processus, considéré comme périphérique, met en jeu les paramètres intrinsèques du mouvement produit, sans que ceux-ci ne soient nécessairement court-circuités par des phénomènes cognitifs complexes (*ex.* : attention, mémoire). Les caractéristiques temporelles du mouvement émergent ici de façon implicite et obéissent aux lois de la dynamique et de l'auto-organisation du mouvement (Lemoine, 2007 ; Zelaznik, Spencer & Ivry, 2002). Les prédictions temporelles reflètent, quant à elles, les mécanismes impliqués dans les capacités implicites d'anticipation, lesquelles reposent sur la dynamique du stimulus (*e.g.*, capter un projectile au vol en tenant compte implicitement des paramètres spatio-temporels de la trajectoire de l'objet).

La dichotomie entre ces deux catégories de *timing* repose notamment sur les conclusions des travaux comme ceux de Zelaznik Spencer et Ivry (2002) qui rapportent qu'il n'existe aucune corrélation significative entre les performances temporelles obtenues sur deux tâches dont l'une mesure le *timing* explicite (tâche de synchronisation sensorimotrice) et l'autre le *timing* implicite (tâche de production de cercles en continu, qui favorise l'émergence d'une organisation temporelle implicite du mouvement). De plus, Coull et Nobre (2008) ont confirmé la pertinence de cette dissociation en montrant que les tâches de *timing* explicite sollicitent invariablement les ganglions de la base, alors que l'activation de l'aire motrice supplémentaire, du cortex frontal inférieur et du cervelet dépend du type des tâches proposées. De façon différente, dans des tâches de *timing* implicite, d'autres régions cérébrales comme le cortex pré-moteur gauche et le cortex pariétal sont activées. Néanmoins, les deux catégories de *timing* peuvent partager des points communs, comme le fait d'obéir aux mêmes propriétés scalaires (voir section suivante pour plus de détails), notamment lorsqu'est prise en compte la précision – non la variabilité – des performances temporelles (Piras & Coull, 2011).





**Figure 1.3.** Exemples de tâches de timing implicite. a) Tâche de marche spontanée. Le sujet est invité à se déplacer d'un point à un autre de l'espace, sans consigne particulière. La performance temporelle correspondra soit à la durée moyenne des pas, soit à la durée moyenne des enjambées. b) Tâche de trajectoire spatio-temporelle. Le sujet utilise implicitement le paramètre vitesse de deux stimuli mobiles – qui disparaissent avant contact – pour prédire à quel moment aura lieu la collision en pressant un bouton. c) Tâche de pré-indicage temporel. Le participant apprend à faire des associations temporelles entre plusieurs types de stimuli et certaines durées courtes ( $t_1$ ) ou longues ( $t_2$ ). Le sujet utilise ces associations pour prédire à quel moment apparaîtra le stimulus visuel (la croix au centre de l'écran) et presse alors un bouton. Adapté de Coull & Nobre, 2008.

### 1.2.3 Timings relatifs aux durées et au rythme

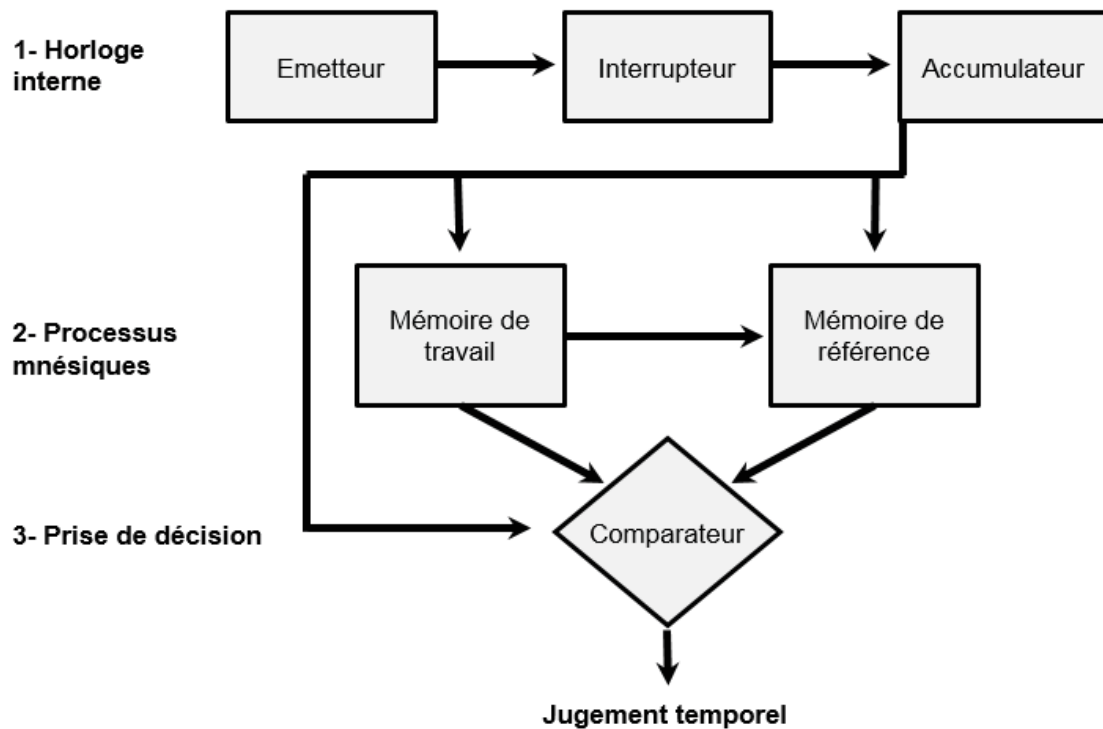
Cette dichotomie permet d'appréhender les capacités de *timing* sous deux angles différents : le traitement et la reproduction d'intervalles isolés d'une part (e.g., estimation, comparaison, et reproduction d'une durée), et d'autre part, la perception et la production d'occurrences périodiques, caractéristiques des séquences rythmiques (Teki *et al.*, 2011).

#### *Les modèles de timing relatif aux durées*



Le *timing* relatif aux durées (*duration-based timing*, ou *interval-based timing*) réfère à la capacité à traiter des durées isolées. Ce type de processus revêt une importance fonctionnelle évidente lorsqu'il s'agit, par exemple, de savoir estimer – implicitement – le temps dont on dispose pour traverser une rue avant qu'un véhicule n'arrive à notre hauteur, ou savoir estimer – explicitement – la durée d'un trajet pour être ponctuel à un rendez-vous. Les premières études sur la perception du temps en psychophysique visant la quantification de la réponse sensorielle à un stimulus physique (Gescheider, 1997) ont été menées sur le *timing* relatif aux durées (Allan & Kristofferson, 1974; Merchant & De Lafuente, 2014) et se sont montrées pertinentes pour étudier des intervalles temporels dans des domaines tels que la vision (Wyszecki & Stiles, 1982), ou l'audition (Micheyl, *et al.*, 2006). La même approche a été utilisée pour l'étude des intervalles de temps dans le domaine du *timing*, comme dans le cas de la discrimination de deux durées (Allan & Kristofferson, 1974). Les tâches typiquement utilisées dans l'étude du *timing* basé sur les durées exposent les participants à un stimulus préalable nommé durée standard. Puis, l'objectif consiste à reproduire cette durée standard, par exemple en pressant un bouton. Dans la sphère perceptive, une seconde durée standard, plus courte, plus longue, ou de durée égale à la première, est présentée au préalable aux participants, le but étant ici de déterminer si le second stimulus est plus court, plus long, ou de même durée que le premier.

Les modèles théoriques qui tentent de rendre compte des processus impliqués dans cette dimension du *timing* sont issus principalement des théories du traitement de l'information (*e.g.*, Gibbon, Church, & Meck, 1984), qui consistent à rendre compte du traitement temporel à partir d'un point de vue modulaire (**Figure 1.4**). Le *timing* est appréhendé ici dans un cadre similaire à celui des systèmes informatiques. Plusieurs modules cognitifs hiérarchisés constituent le support à partir duquel les jugements temporels des individus sont rendus possibles (*e.g.*, estimer la durée d'un événement ou comparer des durées entre elles). Une des caractéristiques principales de cette approche réside dans l'hypothèse de l'existence d'une horloge interne située à un niveau cérébral.



**Figure 1.4.** Le modèle d'horloge interne de Gibbon, Church & Meck (1984). Le mécanisme d'horloge est représenté par le segment supérieur, les processus mnésiques dans la partie intermédiaire, et le processus de prise de décision dans la partie inférieure.

Dans ce modèle, dont la source remonte aux travaux de Treisman (1963), trois étapes successives mènent à un jugement temporel :

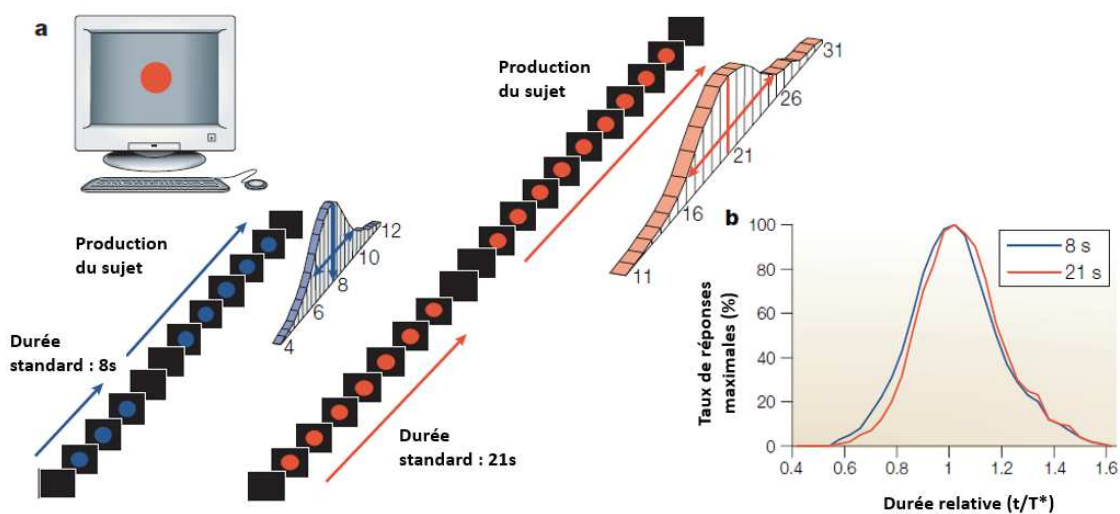
1- l'horloge interne mesure le temps écoulé à travers un *pacemaker* (ou émetteur) qui produit des impulsions captées ou non par un accumulateur, en fonction de l'ouverture ou de la fermeture d'un interrupteur (lui-même sous la dépendance de l'attention que l'on accorde ou non au temps)

2- la mémoire de travail intervient pour stocker les différentes durées mesurées, lesquelles dépendent de la quantité d'impulsions captées par l'accumulateur, afin d'être par la suite comparées à des durées de référence stockées en mémoire à long terme

3- le processus décisionnel opère une comparaison des durées subjectives perçues avec les durées de référence stockées à plus long terme. Le jugement temporel à proprement parler est alors produit (*e.g.*, tel événement a duré 10 mn ; cet événement a duré plus longtemps que celui-ci, etc.). Au fil du temps, de multiples modifications et enrichissements ont été apportés à ce modèle d'horloge interne. Néanmoins, celui-ci garde

toujours son attrait originel et sa puissance métaphorique malgré de nombreuses critiques (Clément, 2004 ; Staddon & Higa, 1999).

La production et la perception des durées obéissent à deux principales propriétés scalaires (Malapani & Fairhurst, 2002 ; Wearden & Lejeune, 2008). La première, la *mean accuracy property* (ou loi psychophysique) postule que l'estimation moyenne et la précision d'une production de durée varient de manière linéaire en fonction de la durée standard : plus la durée standard est élevée, plus la durée produite par le sujet sera grande, et sa précision réduite. La seconde propriété, la *scalar variability property* (ou loi de Weber) prédit que la variance de la perception est dépendante de la magnitude du stimulus physique (Allan, 1991; Wearden, 2001). En d'autres termes, la variabilité des estimations temporelles sera d'autant plus grande que la durée du stimulus initial est élevée (**Figure 1.5**). Notons que ces propriétés sont susceptibles d'être violées dans des conditions particulières comme lorsque la durée standard est très courte (Lejeune & Wearden, 2006; Wearden & Lejeune, 2008).



**Figure 1.5.** La propriété scalaire est caractéristique des performances observées sur des tâches de timing relatif aux durées. a) Description schématique d'une tâche de reproduction de durée (peak-interval procedure) : une durée standard (de 8 ou 21 secondes) est présentée au participant qui doit ensuite reproduire cette durée. Dans cette tâche, les réponses du participant se distribuent typiquement selon une loi normale autour de la durée cible (8 ou 21 secondes), avec une variabilité proportionnelle à la durée standard. b) Lorsque les variances sont ramenées à la même échelle et superposées, la propriété scalaire est observée à un niveau comportemental. La même propriété s'observe à un niveau neuronal. D'après Buhusi & Meck, 2005.

L'observation de propriétés scalaires a favorisé l'émergence de modèles influents comme celui de la *Scalar Expectancy Theory* (SET; Gibbon, 1977; Gibbon & Church, 1990 ; Gibbon, Church & Meck, 1984).

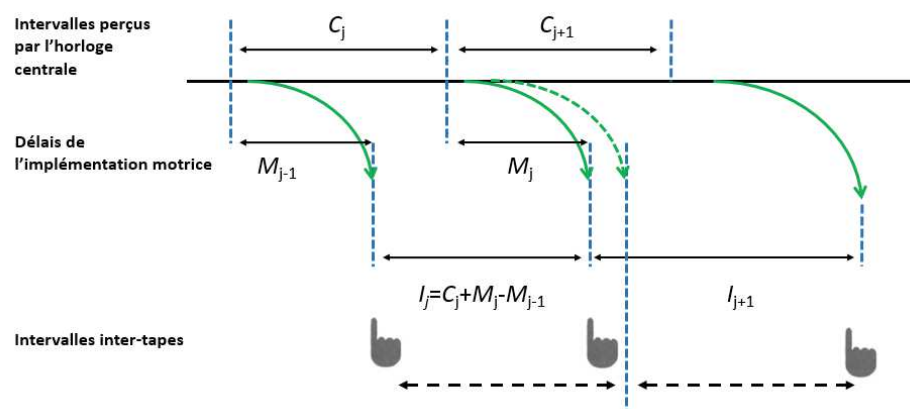
### ***Les modèles de timing relatif au rythme***

Conformément à la définition du rythme énoncée au début de la section 1.2, le *timing* relatif au rythme réfère à l'utilisation d'occurrences temporelles périodiques, que celles-ci soient produites de manière interne par le sujet, ou qu'elles soient relatives à une stimulation externe telle qu'un métronome (structure rythmique simple) ou une séquence musicale (structure rythmique complexe, voir Grahn, 2012 pour une revue). Les mécanismes de *timing* relatif au rythme sont à la source des capacités de perception d'un battement ou d'une pulsation (*e.g.*, extraire correctement une périodicité dans un contexte musical) et d'ajustement moteur (*e.g.*, frapper des mains au rythme d'une chanson). Cette dimension temporelle est essentielle dans des contextes rythmiques variés tels que les activités musicales, la danse, ou encore les sports synchronisés.

Les tâches utilisées pour l'étude des capacités de production rythmique sont celles qui se basent sur le paradigme de synchronisation sensorimotrice (Phillips-Silver *et al.*, 2011; Repp, 2005; Repp & Su, 2013; Sowiński & Dalla Bella, 2013; Tranchant, Vuvan, & Peretz, 2016). Le participant doit ici coordonner un mouvement avec un stimulus rythmique externe de type métronome ou séquence musicale (pour des revues : Repp, 2005 ; Repp & Su, 2013). La synchronisation sensorimotrice implique de lier temporellement la perception à l'action, et peut être observée lors de tâches impliquant différents effecteurs – membre supérieur, inférieur, sphère oro-faciale – dans différents contextes allant de la simple coordination de mouvements digitaux avec les sons d'un métronome (*i.e.*, tâche de *tapping* digital), jusqu'au fait de jouer d'un instrument au sein d'un ensemble musical. Pour tester la qualité de la synchronisation sensorimotrice, deux paramètres sont pris en compte prioritairement : la précision et la variabilité. La précision réfère à la capacité de produire des mouvements en correspondance avec l'occurrence

temporelle, et la variabilité permet de vérifier si le participant produit ses mouvements de manière régulière ou pas (Repp, 2005; Repp & Su, 2013; Sowiński & Dalla Bella, 2013).

L'approche issue de théories du traitement de l'information permet notamment de rendre compte de la variabilité des productions motrices auto-générées (Mates, 1994; Wing & Kristofferson, 1973a ; 1973b). Dans ce cadre théorique, un *pacemaker* (ou horloge centrale) produit un intervalle de référence qui sera utilisé comme unité de durée pour une éventuelle implémentation motrice. Le modèle classique de Wing et Kristofferson (1973a ; 1973b) permet d'établir une distinction entre une variabilité centrale due à l'horloge centrale et une variabilité périphérique inhérente à la réponse motrice du système (**Figure 1.6**). Plus tard, deux types de corrections ont été identifiées, lesquelles permettent d'ajuster efficacement les productions motrices aux stimuli rythmiques en condition de synchronisation sensorimotrice : la correction de phase, et la correction de période (Mates, 1994; Repp, 2005 ; Vorberg & Wing, 1996). La première correspond à l'ajustement des productions motrices sur la base des asynchronies (*i.e.*, les décalages perçus entre l'occurrence de chaque stimulus et le *timing* de la production motrice, Schulze, 1992), sans modification des intervalles produits par l'horloge centrale. *A contrario*, la correction de période consiste à adapter les intervalles produits par l'horloge centrale sur la base des intervalles inter-stimuli. La correction de période est supposée dépendre plus largement de processus cognitifs de haut niveau (attention, flexibilité cognitive) que la correction de phase qui se base, elle, sur des mécanismes sensorimoteurs plus basiques (Mates, 1994; Repp, 2001).



**Figure 1.6.** Le modèle de timing à deux niveaux de Wing & Kristofferson. Les intervalles de l'horloge centrale ( $C$ ) sont soumis à des délais d'implémentation motrice ( $M$ ) pour la production des intervalles inter-tapes ( $I$ ). La moyenne de  $I$  est égale à la moyenne de  $C$ , cependant, les variations de  $I$  sont la conséquence de  $I$  et de  $M$ . D'après Wing, 2002.

Outre l'approche issues des théories du traitement de l'information, les théories issues des systèmes dynamiques<sup>2</sup> permettent de rendre compte du caractère *émergent* des perceptions et des comportements temporels rythmiques. Ces derniers apparaîtraient à partir d'un réseau de contraintes, liées à la tâche à exécuter, à l'organisme (les caractéristiques du sujet engagé dans la tâche) et à l'environnement. Ici, les capacités de *timing* ne reposent donc pas sur une représentation centrale du temps de type horloge interne, située hypothétiquement à un niveau cognitif, mais sur les propriétés dynamiques d'auto-organisation du comportement (voir Kelso, 1995 pour un ouvrage sur cette thématique). Dans le cas du *timing*, cette approche remonte indirectement à l'élaboration de modèles d'apprentissage chez l'animal (Ferster et Skinner, 1957 ; Skinner, 1938 ; Staddon & Higa 1999). Pour plusieurs auteurs, la capacité des animaux (humains compris) à réguler temporellement leurs comportements n'est pas surprenante sur le plan phylogénétique et prend racine dans le jeu des relations attentes-renforcements<sup>3</sup> (voir Clément, 2004 pour une revue). Dans les programmes de conditionnement opérant les plus classiques, comme celui de Skinner (1938), il est évident qu'il devient rapidement possible, moyennant la mise en place de renforcements positifs, d'obtenir de la part de l'animal des comportements dont la fréquence d'apparition obéit à une certaine régularité. Celle-ci résulterait donc prioritairement des contraintes, ici les renforcements, qui pèsent sur le système.

Certains mouvements cycliques (ou continus) reposeraient sur l'exploitation des propriétés dynamiques du système effecteur, indépendamment d'un système de contrôle central du *timing* (Délignières, Lemoine & Torre, 2004; Lemoine, 2007 ; Zelaznik, Spencer & Ivry, 2002). Par exemple, des auteurs ont observé que la précision temporelle avec laquelle des cercles sont tracés en continu n'est pas corrélée aux performances sur des tâches de *timing* explicite mesurant les capacités de discrimination de durées ou les

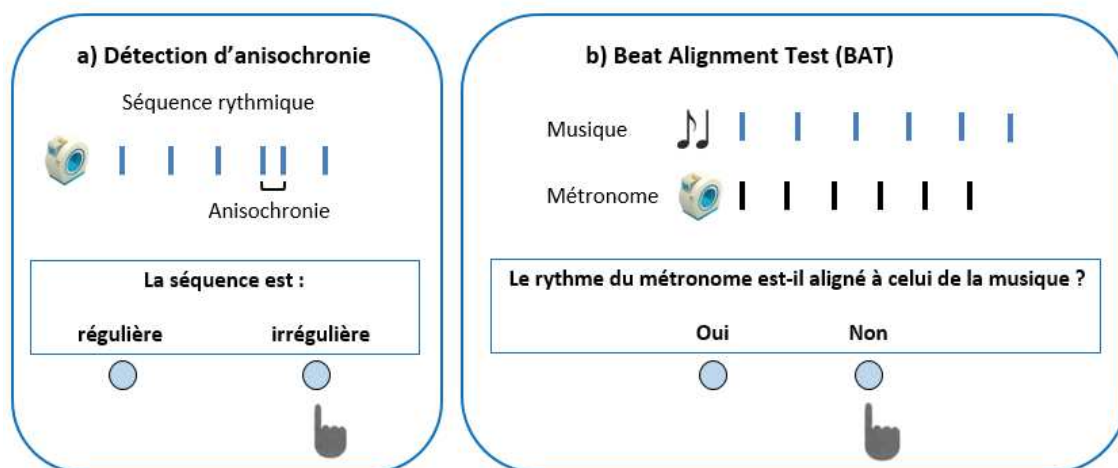
---

<sup>2</sup> L'objet de l'approche dynamique est l'étude de la formation des patterns et des structures dans les systèmes complexes. L'idée fondamentale de cette approche est celle de l'émergence du comportement à partir des propriétés du système considéré, des paramètres environnementaux, et du temps. Le comportement émerge sans être prescrit par une instance extérieure au système, on dit qu'il est auto-organisé (Délignières, 2004 ; Kelso, 1995 ; Zanone 1999). Ces systèmes sont parfois qualifiés de non-linéaires, lorsque s'observe le caractère brutal du changement comportemental observé qui rejoint de manière soudaine et abrupte un état stable appelé aussi attracteur, sous l'action de différentes contraintes internes et externes au système.

<sup>3</sup> Un renforcement est un procédé qui vise à augmenter ou à diminuer la probabilité d'apparition d'un comportement donné.

performances de synchronisation à un métronome (Zelaznik, Spencer & Ivry, 2002). Ceci semble indiquer que dans certaines tâches périodiques, la régulation temporelle des comportements reposerait préférentiellement sur les propriétés auto-organisées de l'effecteur et sur des processus implicites, c'est-à-dire opérant en dehors du champ de l'intentionnalité du sujet (Zelaznik, Spencer & Ivry, 2002).

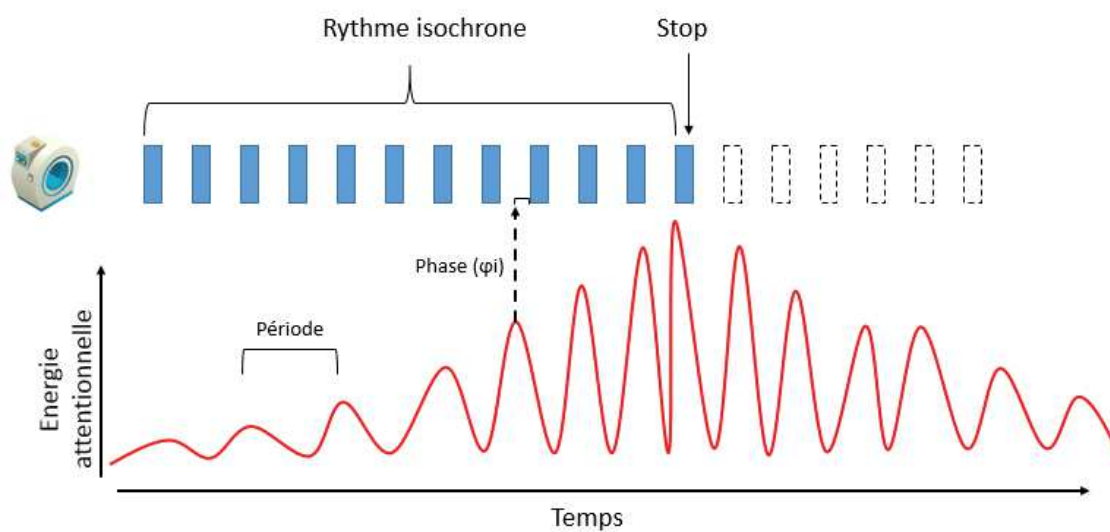
A un niveau perceptif, les tâches qui permettent de tester les capacités rythmiques sont par exemple la détection d'anisochronie (Dalla Bella & Sowiński, 2015; Ehrlé & Samson, 2005; Hyde & Peretz, 2004), et le test d'alignement de rythmes, ou *Beat Alignment Test* (BAT, Bégel *et al.*, 2017; Dalla Bella *et al.*, 2017a; Iversen & Patel, 2008). Pour ce qui concerne la tâche de détection d'anisochronie, le participant est invité à juger de la régularité ou de l'irrégularité d'une séquence rythmique métronomique ou musicale. Pour le BAT, le sujet doit juger si les rythmes superposés d'un d'un métronome et d'une séquence musicale sont alignés ou non (**Figure 1.7**). D'autres types de tâches ont par ailleurs été utilisés, comme le fait de détecter si une séquence rythmique intègre une métrique binaire (*e.g.*, la marche) ou ternaire (*e.g.*, la valse, voir Fuji & Schlaug, 2013; Grahn & Brett, 2007; Grahn & Rowe, 2009; Peretz, Champod, & Hyde, 2003), ou le fait d'estimer si une séquence rythmique ralentit ou accélère progressivement (Fuji & Schlaug, 2013; Grahn & McAuley, 2009).



**Figure 1.7.** Illustration de deux tâches habituellement utilisées dans l'évaluation des capacités rythmiques perceptives. a) Tâche de détection d'anisochronie (à gauche) dans laquelle le sujet doit juger si le rythme d'un métronome ou d'une musique sont réguliers ou non, b) Beat Alignment Test (BAT). Ici, le participant doit déterminer si les rythmes d'un métronome et d'une séquence musicale sont alignés ou non.



En regard des modèles relatifs aux capacités rythmiques perceptives, Large et Jones (1999) ont proposé la *Dynamic Attending Theory*. Dans ce modèle les propriétés des stimuli externes, telles que l'organisation des syllabes chez un interlocuteur ou les caractéristiques rythmiques d'une séquence musicale, permettraient d'elles-mêmes l'émergence de la perception temporelle. La structure, la régularité et la cohérence des stimuli, avec un début et une fin déterminés, autoriseraient des prédictions temporelles qui *in fine* influenceraient les attentes du sujet vers le futur (**Figure 1.8**).



**Figure 1.8.** Représentation schématique de la *Dynamic Attending Theory*. Ici, l'attention portée aux stimuli rythmiques est sous-tendue par des oscillations neuronales internes au sujet. Ces oscillations correspondent à des pulsations attentionnelles qui se synchronisent aux stimuli saillants (ex., rythme d'un métronome). L'attention est portée de manière dynamique vers l'occurrence sonore la plus saillante au travers d'un processus appelé « entraînement », à l'origine des prédictions temporelles. Lorsque les stimuli cessent, l'énergie attentionnelle se maintient temporairement avant de décroître et de revenir à son niveau initial. D'après Large & Jones, 1999.

Ce qui démarque de manière fondamentale l'approche dynamique du *timing* des autres approches, c'est qu'elle fait l'économie de structures cognitives complexes dans sa tentative de compréhension des perceptions et des comportements temporels. Cette approche met en perspective (Délignières, Torre, Lemoine, 2008 ; Lemoine, 2007 ;



Spencer et Ivry, 2002) voire réfute totalement (Clément, 2004) l'hypothèse d'un système central de représentation du temps de type horloge interne.

### *L'apport des modèles neurobiologiques*

Les approches théoriques décrites plus haut sont complétées par une troisième : l'approche neurobiologique. En réalité, il s'agit de différents modèles neurobiologiques qui s'accordent, sinon sur le rôle précis, du moins sur le recrutement préférentiel de structures corticales, sous-corticales et cérébelleuses, ainsi que sur l'importance de messagers chimiques (hormones, neurotransmetteurs, etc.) qui peuvent influencer les perceptions temporelles au sens large (Droit-Volet, 2013 ; Droit-Volet & Meck, 2007 ; Meck, 1996). Dans le cadre du timing basé sur les durées (*duration-based timing*, ou *interval-based timing*), un des modèles théoriques les plus influents reste aujourd'hui le *beat-frequency striatal model*, établi principalement à partir d'études menées chez l'animal (Matell & Meck, 2000). Ce modèle, qui ambitionne de faire de la métaphore de l'horloge interne de Gibbon et collaborateurs (1984) une réalité cérébrale concrète, se base sur les propriétés du système dopaminergique et des neurones du complexe striatal. Les auteurs défendent l'idée que le striatum peut endosser le rôle de l'émetteur de l'horloge interne, mais des travaux récents nuancent ces hypothèses en attribuant à d'autres structures telles que l'aire motrice supplémentaire, l'aire pré-motrice supplémentaire, et le cervelet, un rôle au moins aussi important dans la perception temporelle (pour une revue, voir Merchant & de Lafuente, 2014).

En dépit du fait que les capacités rythmiques constituent une sous-catégorie des capacités de *timing* entendu dans leur sens le plus large (*i.e.*, incluant les concepts de *timing* basé sur les durées), **nous mettrons l'emphase dans cette thèse sur les capacités rythmiques *stricto sensu*** pour tenter de répondre à nos problématiques de départ. De plus, **nous envisagerons prioritairement le traitement du rythme et la synchronisation sensorimotrice dans un contexte auditif**. En effet, plusieurs travaux ont démontré la supériorité de la modalité auditive sur les autres modalités sensorielles (notamment la modalité visuelle, moins précise, Repp, 2003; Repp & Penel, 2004) dans

le traitement des informations rythmiques (Aschersleben, 2002; Iversen, Patel, Nicodemus, & Emmorey, 2015). Nous allons dans la section suivante décrire les structures cérébrales qui participent à la perception et aux productions rythmiques.

## 1.3 Bases cérébrales des capacités rythmiques

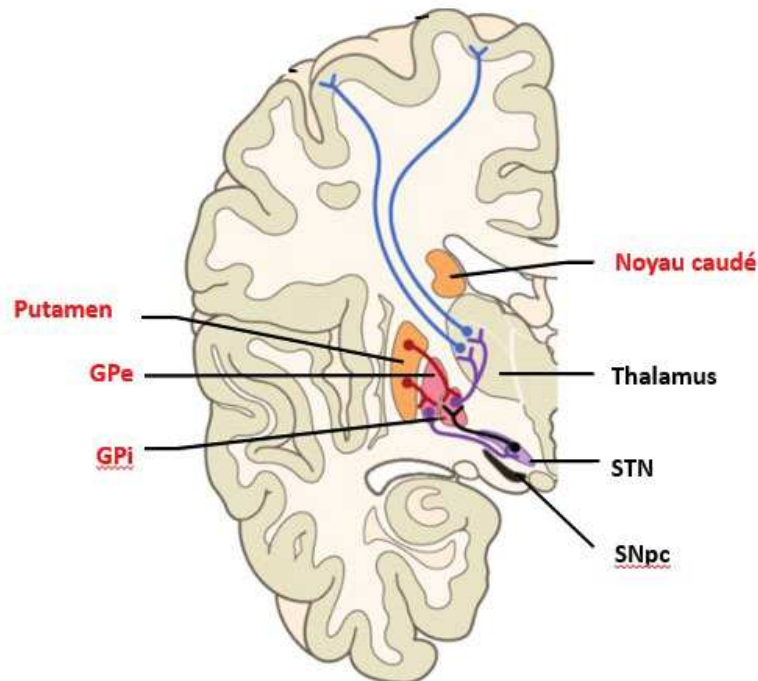
Les corrélats cérébraux des capacités rythmiques ont fait l'objet d'un nombre d'études conséquent ces dernières années. Outre les aires cérébrales classiquement impliquées dans le traitement auditivo-moteur des signaux temporels (cortex auditif, gyrus temporal supérieur, Grahn & Brett, 2007; Zatorre, Chen, & Penhune, 2007), les aires et structures associées aux capacités rythmiques au travers des contributions sous-corticales, corticales, et cérébelleuses sont aussi recrutées de manière importante.

### 1.3.1 Bases cérébrales de la perception du rythme

#### *Contributions sous-corticales*

L'implication d'un vaste réseau cortico-sous-cortical a été mis en évidence à plusieurs reprises dans les capacités de perception du rythme. Au sein de ce réseau, l'activité des ganglions de la base apparaît critique. De nombreux travaux comportementaux ou de neuroimagerie ont en effet confirmé le recrutement du noyau caudé, du globus pallidus, et du striatum (particulièrement le putamen, voir Grahn & Brett, 2007, 2009; Grahn & Rowe, 2009, 2013; Teki *et al.*, 2011, **Figure 1.9**). De façon intéressante, Grahn et Rowe (2009) ont montré que lorsqu'un rythme est généré préférentiellement de manière interne par le sujet dans une tâche perceptive, l'activation des ganglions de la base est accrue comparativement à une condition indicée (*i.e.*, lorsqu'un rythme externe saillant est délivré). Les ganglions de la base semblent jouer un rôle décisif dans la capacité à percevoir le rythme (Coull & Nobre, 2008 ; Grahn, 2012 ;

Grahn & Brett, 2007, 2009), sans être toutefois les seules structures dédiées au traitement du rythme.

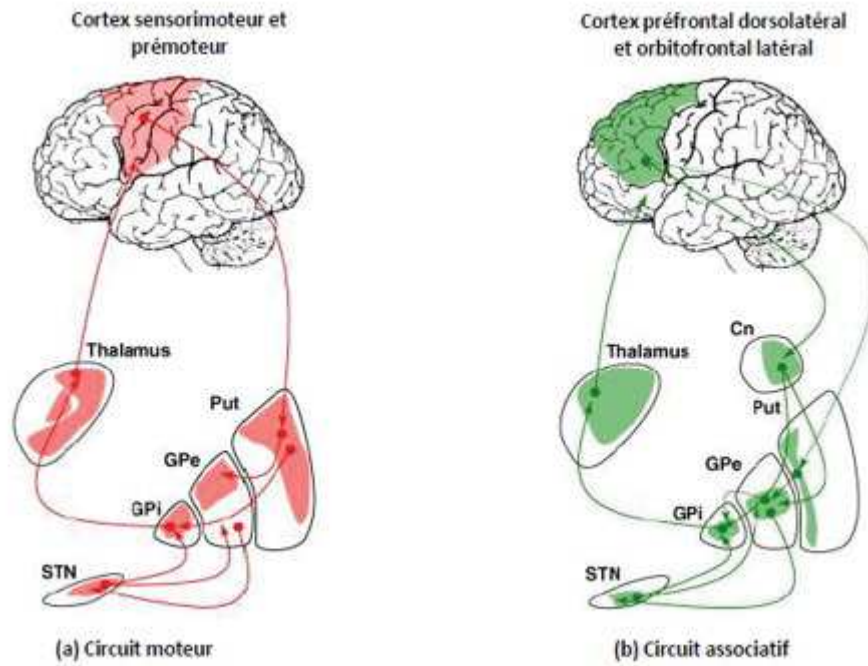


**Figure 1.9.** Les ganglions de la base. En rouge, les structures directement impliquées dans la perception du rythme.

AMP : aire motrice primaire ; AMS : aire motrice supplémentaire ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne. STN : noyau sous-thalamique ; SNpc : substantia nigra pars compacta (substance noire compacte).

### **Contributions corticales**

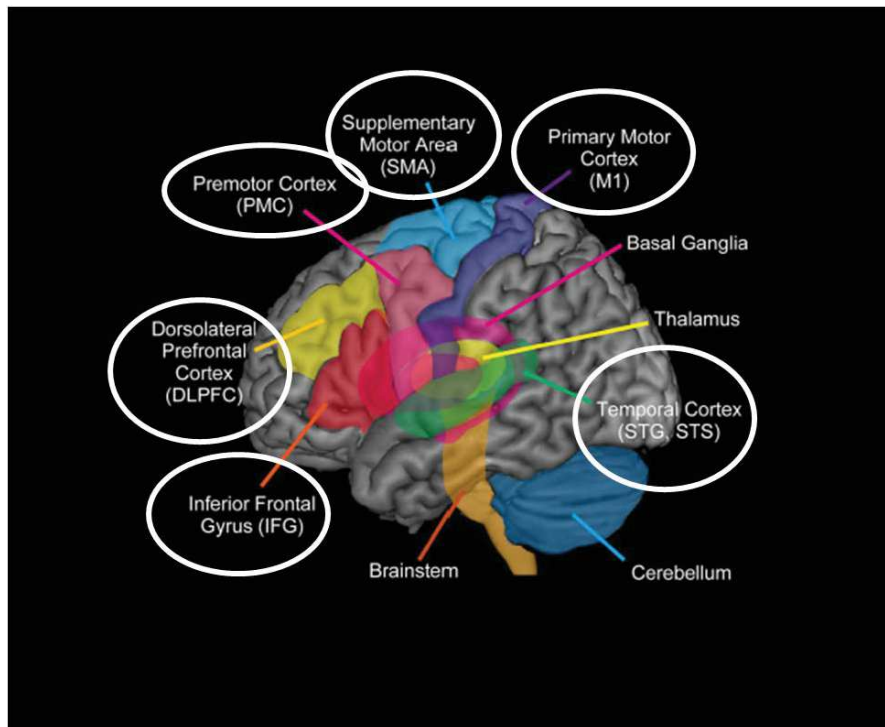
La perception du rythme repose, en sus des ganglions de la base, sur le cortex moteur primaire, l'aire pré-motrice supplémentaire, le cortex pré-moteur, et le cortex pré-frontal dorso-latéral (Bengtsson, Ullén, & Sadato, 2009 ; Grahn & Brett, 2007 ; Schwartze, Rothermich, & Kotz, 2012 ; Teki *et al.*, 2011). Les patterns d'activation conjointe entre les ganglions de la base et les aires motrices s'expliquent par les relations anatomiques qui les lient, les connexions des ganglions basaux se projetant directement vers le cortex moteur, ainsi que vers le cortex préfrontal (**Figure 1.10**).



**Figure 1.10.** Aires corticales impliquées dans le traitement du rythme (partie supérieure de la figure). En rouge : les aires motrice primaire, supplémentaire et pré-supplémentaire. En vert : les aires pré-frontales. Ces zones corticales reçoivent les projections des ganglions de la base pour former des boucles de régulation sous-cortico-corticales a) motrice, et b) associative.

Cn : noyau caudé ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; Put : putamen ; STN : noyau sous-thalamique. Adapté de Krack *et al.*, 2010.

Dans des cadres spécifiques comme celui de la perception du rythme de la musique ou de la parole, des zones supplémentaires peuvent être activées, comme le cortex temporal, ou encore le gyrus frontal inférieur (voir Fujii *et al.*, 2014 pour une revue, **Figure 1.11**).

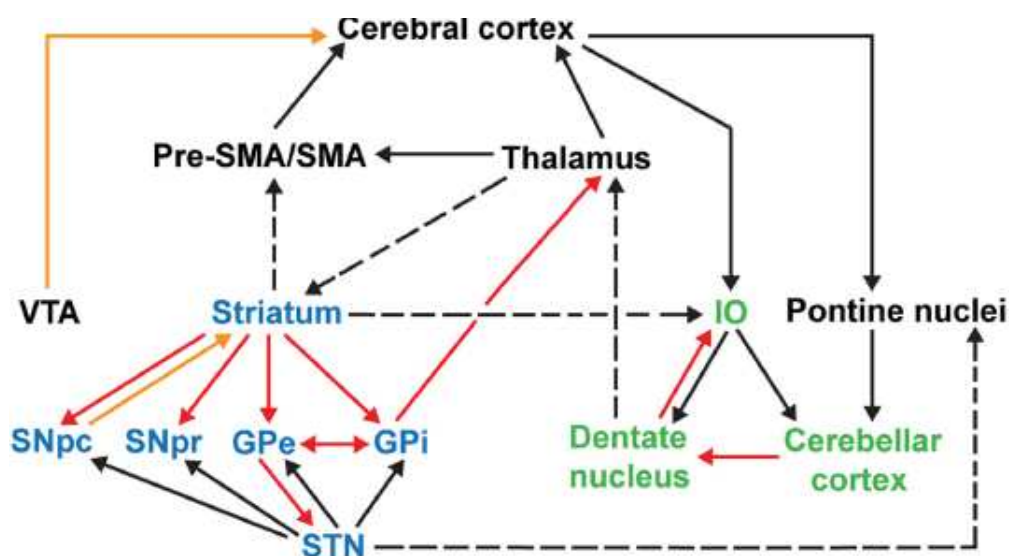


**Figure 1.11.** Aires corticales activées (cercles blancs) pendant la perception du rythme de la musique ou de la parole. DLPFC : cortex pré-frontal dorso-latéral ; M1 : aire motrice primaire ; IFG : gyrus frontal inférieur ; SMA : aire motrice supplémentaire ; STG : Gyrus temporal supérieur ; STS : sillon temporal supérieur. D'après Fujii et al., 2014.

### ***Contributions cérébelleuses***

Plusieurs travaux ont établi que le cervelet est impliqué dans la perception du rythme (Bengtsson *et al.*, 2009 ; Paquette, Fujii, Li, & Schlaug, 2017). Paquette et collaborateurs ont par exemple démontré récemment que le volume de matière grise de certaines zones cérébelleuses (*i.e.*, lobule IX de l'hémisphère gauche, et *crus I* bilatérales) étaient corrélées à la capacité à discriminer des intervalles rythmiques (Paquette, Fujii, & Schlaug, 2017).

En termes de structures cérébrales impliquées, ces résultats tendent à accréditer l'existence de nombreux points communs entre les processus de *timing* relatif aux durées et de *timing* relatif au rythme, rendant la stricte dichotomie entre les deux formes de *timing* quelque peu caduque (Schwartz *et al.*, 2012 ; Schwartz & Kotz, 2013 ; Teki, Grube, & Griffiths, 2012). En effet, nous savons aujourd'hui que les ganglions de la base et le cervelet sont interconnectés la fois à un niveau cortical, mais également à un niveau sous-cortical, formant un vaste complexe striato-cortico-cérébelleux (pour une revue, voir Bostan & Strick, 2018). Des modèles intégratifs (*i.e.*, incluant l'ensemble de ces réseaux striato-cortico-cérébelleux) ont été proposés, comme celui de Schwartz et Kotz (2013) ou de Teki et collaborateurs (2012, **Figure 1.12**). L'originalité de ces modèles est de souligner l'importance des multiples voies de communication entre les mécanismes engagés dans le traitement du rythme, et ceux impliqués dans le traitement des durées isolées.



**Figure 1.12.** Modèle unifié de la perception temporelle. Le réseau striatal (en bleu) et le circuit olivo-cérébelleux (en vert) sont interconnectés via de multiples boucles, et communiquent également avec le thalamus, la SMA et pré-SMA, et le cortex cérébral. Les voies dopaminergiques sont représentées en orange, les projections inhibitrices en rouge, les connexions excitatrices sont respectivement représentées avec les lignes pleines et en pointillés. GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; IO : olive inférieure ; pre-SMA : aire motrice pré-supplémentaire ; SMA : aire motrice supplémentaire ; SNpc : substance noire pars compacta ; SNr : substance noire pars reticula ; STN : noyau sous-thalamique ; VTA : aire ventrale tegmentale. D'après Teki, Grube & Griffiths, 2012.

### 1.3.2 Bases cérébrales de la production rythmique

A l'image des substrats cérébraux à l'œuvre dans la sphère perceptive, les capacités rythmiques qui mettent en jeu des productions motrices impliquent elles aussi des aires perceptives (*e.g.*, gyrus temporal supérieur, Chen, Penhune, & Zatorre, 2008a; Schwartze & Kotz, 2013; Thaut, 2003), des boucles de régulation striato-thalamo-corticales (Chen, Penhune, & Zatorre, 2008b; Grahn & Brett, 2007; Grahn & Rowe 2009), ainsi que des aires d'intégration sensorimotrices (*e.g.*, cortex pré-moteur dorsal, cortex pariétal inférieur, Chen, Zatorre, & Penhune, 2006; Witt, Laird, & Meyerand, 2008 pour une revue, Zatorre, Chen, & Penhune, 2007). De façon consensuelle, enfin, le rôle du cervelet est considéré comme majeur lors de productions rythmiques (Bengtsson, Ehrsson, Forssberg, & Ullén, 2005; Buetti, Walsh, Frith, & Rees, 2008; Coull & Nobre, 2008 ; Del Olmo, Cheeran, Koch, Rothwell, 2007).

Des travaux ont étudié les activations spécifiques de certaines structures en fonction des contextes rythmiques, par exemple en condition de synchronisation *vs* lorsqu'un rythme est auto-généré (paradigme de synchronisation-continuation). Il a été démontré notamment qu'en condition indicée (phase de synchronisation) les ganglions de la base étaient moins activés que pendant la phase de continuation (*i.e.*, lorsque le rythme était auto-généré, Lewis, Wing, Pope, Praamstra, & Miall, 2004). De même, les aires préfrontales et motrices présentaient une activation accrue en phase de continuation comparativement à la phase de synchronisation (Repp, 2005). De leur côté, Jantzen et al. (2007) ont montré qu'un réseau impliquant les cortex pariétal, préfrontal, et temporal était spécifiquement activé pendant la phase de continuation, mais pas lors de la phase de synchronisation. L'activité de ces aires corticales est typiquement associée à la mémoire de travail, et les auteurs ont interprété ces données comme le reflet d'une mise en jeu accrue des mécanismes permettant de maintenir en mémoire les caractéristiques des stimuli rythmiques (*e.g.*, IIS). L'ensemble des données suggère donc que les productions rythmiques dans un contexte de synchronisation sensorimotrice engagent préférentiellement un réseau cortico-cérébelleux, associé à un réseau impliqué dans le couplage auditivo-moteur, alors que les productions rythmiques auto-générées reposent un peu plus spécifiquement sur les ganglions de la base et les aires liées à la mémoire de travail (Repp & Su, 2013, pour une revue).



En résumé, les structures cérébrales engagées lors de mouvements rythmiques sont largement partagées avec celles qui sous-tendent la perception du rythme, bien que certaines structures ou certains réseaux soient plus activés dans des contextes rythmiques particuliers (*e.g.*, les ganglions de la base ou les aires impliquées dans la mémoire de travail lors de productions auto-générées, et le cervelet ou le cortex pré-moteur en condition de synchronisation à des stimuli externes, Del Olmo *et al.*, 2007).

## 1.4 Liens entre rythme et cognition

L'intérêt d'étudier le rythme est multiple. En effet, celui-ci semble lié à d'autres fonctions cérébrales ou cognitives, en plus de ses liens avec le mouvement (voir section 1.5 plus bas). Une littérature émergente – intéressant préférentiellement les populations développementales – informe sur l'existence de liens étroits entre capacités de *timing* au sens large et performances cognitives (Matthews & Meck, 2016 ; Noreika, Falter, & Rubia, 2013). La perception du rythme est ainsi corrélée aux capacités de lecture (Huss *et al.*, 2011), ainsi qu'aux performances en grammaire (Gordon *et al.*, 2014), en phonologie et en langage (Corriveau, Pasquini, & Goswami, 2007; Huss *et al.*, 2011; Grube, Cooper, & Griffiths, 2013) chez des enfants avec ou sans troubles du langage. Dans le cadre de la dyslexie, une étude a mis en évidence les bénéfices induits par un entraînement rythmique et musical dans le domaine de l'attention auditive, de la conscience phonologique, et de la vitesse de lecture (Habib, Lardy, Desiles, Commeiras, Chobert, & Besson, 2013). D'autres travaux ont établi des liens entre synchronisation sensorimotrice et capacités de parole et écriture chez des enfants normo-typiques (Woodruff Carr, White-Schwoch, Tierney, Strait, & Kraus, 2014).

Il a également été démontré que la variabilité des performances de synchronisation à un rythme externe était négativement corrélée à l'attention soutenue visuelle et auditive chez des adolescents normo-typiques (Tierney & Kraus, 2013), ou encore que les enfants avec TDA/H les plus en difficulté dans le domaine rythmique sont ceux qui le sont également sur des tests d'inhibition et de flexibilité cognitive (Puyjarinet, Bégel, Lopez, Dellacherie, & Dalla Bella, 2017).



Il apparaît donc globalement que les capacités rythmiques et plusieurs fonctions cognitives sont étroitement liées, ce qui expliquerait pourquoi quelques rares études ont démontré que des bénéfices induits par un entraînement rythmique peuvent s'étendre au-delà de la sphère motrice à proprement parler (*e.g.*, dans le domaine développemental : Habib, Lardy, Desiles, Commeiras, Chobert, & Besson, 2013 ; Puyjarinet *et al.*, en révision).

## 1.5 Liens entre rythme et mouvement

### 1.5.1 Etudes ethnologiques, et de neuroimagerie

Nous avons vu dans la section précédente que les zones cérébrales impliquées dans les capacités rythmiques étaient largement partagées avec les aires et les structures qui sous-tendent les fonctions motrices générales, *i.e.*, ganglions de la base, cortex moteur, pré-moteur, et cervelet notamment (Chen, Penhune, & Zatorre, 2008 ; Grahn & Brett, 2007; Grahn & Rowe, 2009; Paquette, Fujii, & Schlaug, 2017). Nous avons évoqué le fait que chez la plupart d'entre nous, la musique induit spontanément une tendance à bouger en rythme, notamment en frappant des mains, ou en se balançant. Nous sommes donc probablement « câblés » pour réagir aux caractéristiques rythmiques issues de l'environnement. Dans le même sens, plusieurs travaux montrent que cette tendance à bouger en rythme est universelle et s'observe dans différentes communautés et cultures à travers le monde (Nettl, 2000; Richter & Ostovar, 2016).

### 1.5.2 Etudes portant sur des populations pathologiques

Les études portant sur des populations souffrant de divers troubles moteurs s'avèrent précieuses pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent le traitement et les productions rythmiques. Elles peuvent aussi permettre potentiellement de fournir des

éléments pour savoir si ces mécanismes présentent des caractéristiques communes à différents effecteurs, grâce à des études de corrélations et d'évaluation des effets d'une intervention thérapeutique par exemple. La littérature abonde en ce sens et indique que les sujets souffrant de la maladie de Parkinson (Benoit *et al.*, 2014 ; Jones & Jahanshahi, 2014 pour une revue), de la maladie de Huntington (Thaut *et al.*, 1999), d'ataxie (Ackermann, Hertrich, & Scharf, 1995 ; Brendel *et al.*, 2013), ou encore de troubles neurodéveloppementaux tels que le Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDA/H, *e.g.*, Puyjarinet *et al.*, 2017, **Article 4** en **Annexes**, et Noreika, Falter, & Rubia, 2013, pour une revue) présentent des déficits rythmiques. Devant cet état de fait, des questions se posent comme celle concernant l'impact (immédiat ou différé) d'une exposition à des stimuli rythmiques – ou d'un entraînement à la synchronisation sensorimotrice – sur les fonctions motrices. Pour répondre à ce type de questions, les études portant sur la MP, qui constitue un modèle particulièrement pertinent pour la compréhension du système rythmique, ont été – et sont encore – très informatives. En effet, dans la MP, les déficits rythmiques sont largement documentés dans différents domaines moteurs (oro-facial, manuel, de la marche, etc.) et différentes tâches (perceptives, motrices), et renseignent sur le fonctionnement moteur des patients autant que sur les substrats cérébraux du traitement et des productions rythmiques. De très nombreux travaux rapportent des effets bénéfiques d'un entraînement rythmique sur les capacités de marche (pour une revue récente, voir Ghai *et al.*, 2018). En effet, le rythme a un impact positif quasi immédiat sur les différents paramètres spatio-temporels de la marche, notamment la vitesse, la cadence, ou la longueur de pas (*e.g.*, Cochen De Cock *et al.*, 2018 ; Thaut *et al.*, 2007). De plus, les troubles de la production de la parole dans la maladie de Parkinson, comme la dysarthrie hypokinétique, sont de plus en plus étudiés sous l'angle des capacités rythmiques (Lowit *et al.*, 2018 pour une revue récente; Skodda, Flasskamp, & Schlegel, 2010), avec en filigrane, l'idée de pouvoir améliorer des performances de perception et/ou de production de parole à la faveur d'un entraînement ou d'un entraînement rythmique (*e.g.*, Cason, Astésano, & Schön, 2015 ; Kotz & Gunter, 2015).

Les liens entre rythme et mouvement sont donc bien établis, et renseignés abondamment, notamment au travers de la littérature relative à l'étude des capacités rythmiques dans des populations souffrant de troubles moteurs.

## *Résumé du chapitre 1*

Les capacités de perception et de production rythmiques sont inscrites dans le répertoire de l'être humain et sont observées universellement. Des modèles théoriques influents ont été proposés au cours du temps pour rendre compte de ces capacités rythmiques.

Intégrées au sein des capacités de *timing* au sens large, les capacités rythmiques partagent avec elles plusieurs structures et réseaux cérébraux dans lesquels les ganglions de la base, le cortex moteur, et le cervelet jouent un rôle clé.

Les corrélats cérébraux des capacités rythmiques et des fonctions motrices se recouvrent largement. L'étude de la perception et de la production rythmique constitue de fait une porte d'entrée pour la compréhension des fonctions motrices dans des populations saines ou pathologiques, comme dans le cas de la maladie de Parkinson.



# Chapitre 2 - Les capacités rythmiques dans la maladie de Parkinson : description et caractéristiques

---



*Louie Bellson, célèbre batteur de jazz américain atteint de maladie de Parkinson  
(Los Angeles Times)*

## 2.1 La maladie de Parkinson : généralités

### 2.1.1 Introduction, et données épidémiologiques

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative décrite originellement par le médecin anglais James Parkinson, membre du Collège Royal des Chirurgiens, qui l'a définie comme une « paralysie agitante » (*Shaking Palsy*) et plus en détail comme un « mouvement trémulant involontaire, associé à une diminution de la force musculaire, survenant dans les parties du corps au repos, avec une propension à courber le tronc en avant et à passer de la marche au pas de course, les sens et l'intellect restant intacts » (Parkinson, 1817). La MP est un syndrome extrapyramidal dont la symptomatologie évolutive impacte significativement les fonctions motrices, mais aussi le fonctionnement végétatif, cognitif et psycho-comportemental (Jankovic, 2008).

La prévalence est estimée entre 1,7 % et 2,9 % en Europe (de Rijk *et al.*, 2000). L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes varie généralement entre 55,3 et 62,8 ans (Elbaz *et al.*, 2002), mais des cas plus rares de MP peut aussi débiter avant l'âge de 40 ans (Spica *et al.*, 2013). La vaste majorité des personnes atteintes est âgée de 50 à 80 ans (Beaudet *et al.*, 2010). Le nombre de nouveaux cas est estimé à près de 9000 chaque année (Tison *et al.*, 1994). La MP est donc, après la maladie d'Alzheimer, l'atteinte neurodégénérative la plus fréquente, et la seconde cause de handicap moteur d'origine neurologique après les accidents vasculaires cérébraux. La MP affecte environ 4,3 millions de personnes dans le monde. Le sex ratio précis est mal déterminé. Certaines sources indiquent que les hommes seraient deux fois plus touchés que les femmes (Baldereschi *et al.*, 2000), alors que d'autres rapportent un rapport un peu moins déséquilibré (Liu *et al.*, 2016 ; Pringsheim *et al.*, 2014 ; Tanner, 1992). Une méta-analyse récente a montré que l'espérance de vie des patients varie entre 7 et 14 années après le diagnostic (Macleod *et al.*, 2014). Lorsque le diagnostic est tardif, le pronostic est plus défavorable, tout comme lorsque des troubles cognitifs sont présents (Macleod *et al.*, 2014). Les facteurs de risque qui contribuent à l'apparition de la maladie sont pluriels. Certaines hypothèses purement environnementales ou génétiques ont été formulées (Liu *et al.*, 2016), mais la proportion de patients concernée semble modeste. *A contrario*,

l'hypothèse de l'intrication d'une susceptibilité génétique et de facteurs environnementaux dans le risque d'apparition de la MP pourrait concerner la majorité des patients (Braak *et al.*, 2003 ; de Lau & Breteler, 2006; Lill, 2016).

### **2.1.2 Sémiologie : description et évolution des symptômes**

Le panel de symptômes imputables à la MP est particulièrement large, et s'étend de la sphère végétative ou sensorielle (*e.g.*, anosmie, constipation) au fonctionnement psycho-comportemental, en passant, bien entendu, par une altération marquée des fonctions motrices. Nous aborderons ici prioritairement les symptômes moteurs, cognitifs et psycho-comportementaux.

#### ***Altérations motrices périphériques et axiales***

La MP est caractérisée par une triade symptomatique observable chez la majorité des patients : le tremblement de repos, la rigidité musculaire, et l'akinésie/bradykinésie (Marsden, 1994).

Le tremblement de repos est présent dans 70 à 90 % des cas (DeMaagd & Philip, 2015). Il est décrit comme un symptôme qui survient sur une partie du corps qui ne participe à aucun mouvement. Lorsque la personne initie un mouvement, le tremblement diminue ou cesse. Dans les premiers stades de la maladie, le tremblement ne concerne le plus souvent qu'un seul côté du corps, puis s'étend à l'hémicorps opposé au cours du temps. Il s'agit en général d'un tremblement lent (4 à 6 Hz) et de forte amplitude. L'ensemble de ses caractéristiques distingue le tremblement du parkinsonien de celui d'autres pathologies (*e.g.*, tremblement essentiel).

La rigidité se manifeste par un recrutement musculaire excessif, à l'origine d'une résistance au mouvement passif (*i.e.*, paratonie), et qui impacte la qualité du mouvement chez 80 à 90 % des patients (DeMaagd & Philip, 2015).

Enfin, l'akinésie – souvent associée à la bradykinésie et à l'hypokinésie – reflète les difficultés motrices. L'akinésie à proprement parler renvoie à un déficit d'initiation

du mouvement, alors que la bradykinésie concerne la lenteur des mouvements, et que l'hypokinésie reflète une diminution de leur amplitude. Ces trois types de symptômes recouvrent donc des difficultés à initier les mouvements, à les ajuster, ou à les stopper chez 80 à 90% des patients (DeMaagd & Philip, 2015).

Au-delà de la triade symptomatique, les patients parkinsoniens manifestent des troubles de la marche. A un stade précoce, des difficultés d'augmentation de la cadence peuvent être observées, généralement accompagnés d'une perte du ballant du bras. Progressivement, la longueur du pas diminue, parallèlement à la vitesse (Creaby & Cole, 2018 ; Moreau *et al.*, 2010). Un phénomène très particulier survenant lors de la marche – l'enrayage cinétique, ou *freezing of gait*, FOG – se manifeste chez certains patients (voir section dédiée au FOG plus bas). Des troubles de l'équilibre, et de la posture sont également présents et sont susceptibles, avec les troubles de la marche, d'impacter de manière significative les activités de la vie quotidienne et d'augmenter le risque de chute (Bloem, 1992 ; Creaby & Cole, 2018 ; Grabli *et al.*, 2012 ; Hausdorff *et al.*, 2001). Parallèlement, les patients souffrant de MP manifestent souvent une forme de dysarthrie particulière – la dysarthrie hypokinétique – qui constitue un trouble de la coordination motrice de la parole. Nous reviendrons plus bas spécifiquement sur les troubles de la marche, les phénomènes de FOG, de festination, et la dysarthrie hypokinétique, ainsi que sur les liens qu'ils pourraient entretenir avec les capacités rythmiques. Enfin, une forme de dysgraphie caractérisée par une écriture lente, irrégulière, et micrographique (Letanneux *et al.*, 2014 pour revue), ainsi que des troubles de la déglutition (Suttrup & Warnecke, 2016 pour revue), et une hypomimie (Bologna *et al.*, 2013 pour revue) sont souvent observés dans le répertoire symptomatique.

### *Altérations cognitives*

La MP affecte les fonctions cognitives chez environ 80 % des patients (Yarnall *et al.*, 2013). Des altérations ont été documentées pour les fonctions attentionnelles et exécutives (pour une revue, voir Kudlicka *et al.*, 2011), telles que l'attention sélective et soutenue (Dujardin *et al.*, 2013 ; Dujardin *et al.*, 2007), la planification (Lewis, Cools, *et al.*, 2003), la mémoire de travail verbale ou visuo-spatiale (Erickson *et al.*, 2010; Lewis *et al.*, 2003), les praxies visuo-constructives (Vera-Cuesta *et al.*, 2006), ou la flexibilité



(Azuma *et al.*, 2003). L'hypothèse d'une bradyphrénie, un ralentissement cognitif généralisé, a été formulée, mais reste débattue. Ces déficits sont considérés principalement comme une conséquence de la perte des neurones dopaminergiques qui affecte elle-même le fonctionnement des réseaux striato-corticaux, et apparaîtraient pour certains avant les premiers symptômes moteurs (Carbon & Marié, 2003 ; Goldman, Williams-Gray, Barker, Duda, & Galvin, 2014 ; Pont-Sunyer *et al.*, 2015).

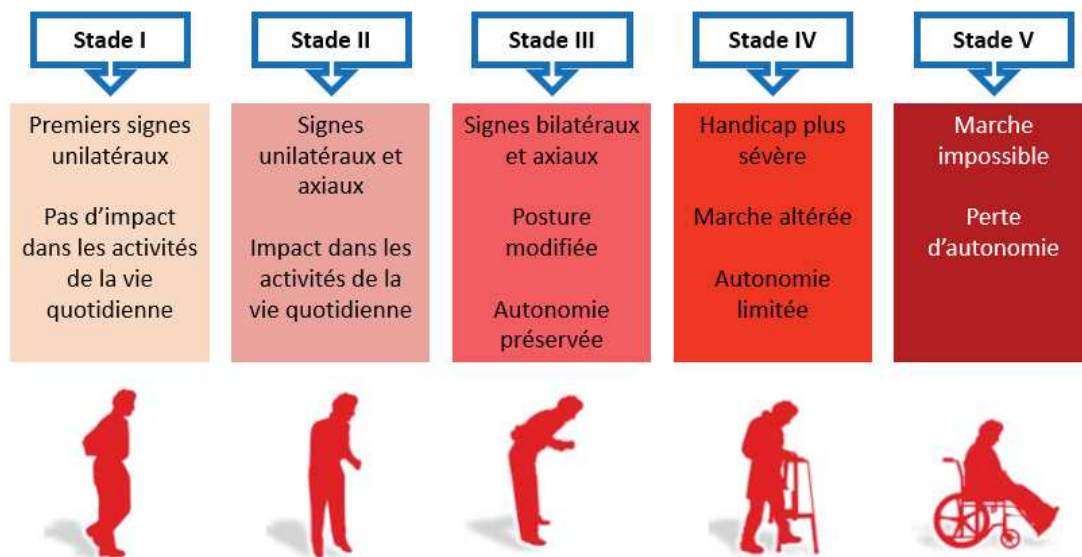
### *Altérations psycho-comportementales*

La sphère psycho-comportementale est impactée chez les patients souffrant de MP (pour une revue : pour revue : Aarsland *et al.*, 2011). Des troubles de l'humeur et dépressifs sont souvent observés, ainsi que des troubles anxieux, une apathie (*i.e.*, absence de motivation, de prise d'initiative), une anhédonie (*i.e.*, insensibilité aux émotions positives). Une méta-analyse a rapporté la prévalence des troubles psycho-comportementaux dans la MP et a indiqué que 4 à 29 % des patients présentent plusieurs de ces troubles en association (Kaji & Hirata, 2011). Ces troubles psycho-comportementaux peuvent potentiellement impacter en retour le fonctionnement cognitif. Il a été notamment démontré que la dépression pouvait affecter les performances à des tests cognitifs (Santangelo *et al.*, 2009).

### *Evolution des symptômes moteurs*

Globalement, la MP est une maladie chronique, d'évolution lente et progressive. Le sujet entre dans une phase préclinique avant que les premiers symptômes moteurs caractéristiques ne soient mis en évidence. Du fait des mécanismes de neuroplasticité qui permettent très probablement au système nerveux central de compenser les dysfonctionnements précoces, les sujets restent asymptomatiques jusqu'à ce que 50 à 70 % des neurones dopaminergiques soient détruits. Une autre catégorisation repose sur les cinq principaux stades évalués avec l'échelle d'Hoehn & Yahr (Goetz *et al.*, 2008). Ces

stades rendent compte de la gravité des signes cliniques, et de leur impact sur l'autonomie des patients (**Figure 2.1**).



**Figure 2.1.** Evolution des principaux symptômes moteurs selon les stades de Yoehn & Yahr (Goetz et al., 2008), et impact des symptômes sur la vie quotidienne et l'autonomie des sujets.

La vitesse d'évolution de la maladie reste très variable d'un patient à l'autre. Cette évolution peut se découper selon cinq phases (Defebvre, 2007) : *i*) une phase pré-symptomatique, *ii*) une phase diagnostique, *iii*) une phase de « lune de miel », durant laquelle les symptômes sont significativement réduits grâce au traitement chimique, *iv*) une phase de complications motrices, avec apparition de dyskinésies, et *v*) une phase de déclin, avec aggravation des signes axiaux, cognitifs, et un handicap majeur dans la vie quotidienne.

### **Diagnostic**

Le diagnostic de la MP repose avant tout sur un examen clinique pratiqué en général par un neurologue. Ce dernier va s'attacher à observer les éventuelles

manifestations symptomatiques cardinales, mais s'intéressera aussi de près aux éléments de l'anamnèse. Le principal symptôme qui doit être présent pour confirmer le diagnostic sera la lenteur/difficulté d'initiation motrice, (bradykinésie/akinésie). Mais il doit être associé à au moins deux autres signes cliniques parmi les suivants : rigidité, tremblement de repos, instabilité posturale. Le fait que ces signes se manifestent surtout unilatéralement au départ est un des marqueurs cliniques de la présence de la maladie. Plus récemment, la *Movement Disorders Society* a préconisé le repérage des signes suivants : *i*) présence d'une bradykinésie, et d'un tremblement de repos ou d'une rigidité, *ii*) lenteur de mouvement et réduction de la vitesse ou de l'amplitude ou hésitations ou enrayages cinétiques (Postuma *et al.*, 2015).

Un des outils de référence pour le diagnostic est l'échelle MDS-UPDRS (Goetz *et al.*, 2008), qui permet l'évaluation de signes moteurs et non moteurs. Les critères d'exclusion sont multiples et concernent les antécédents d'accidents vasculaires cérébraux, la présence d'un syndrome cérébelleux, d'une tumeur cérébrale, etc.

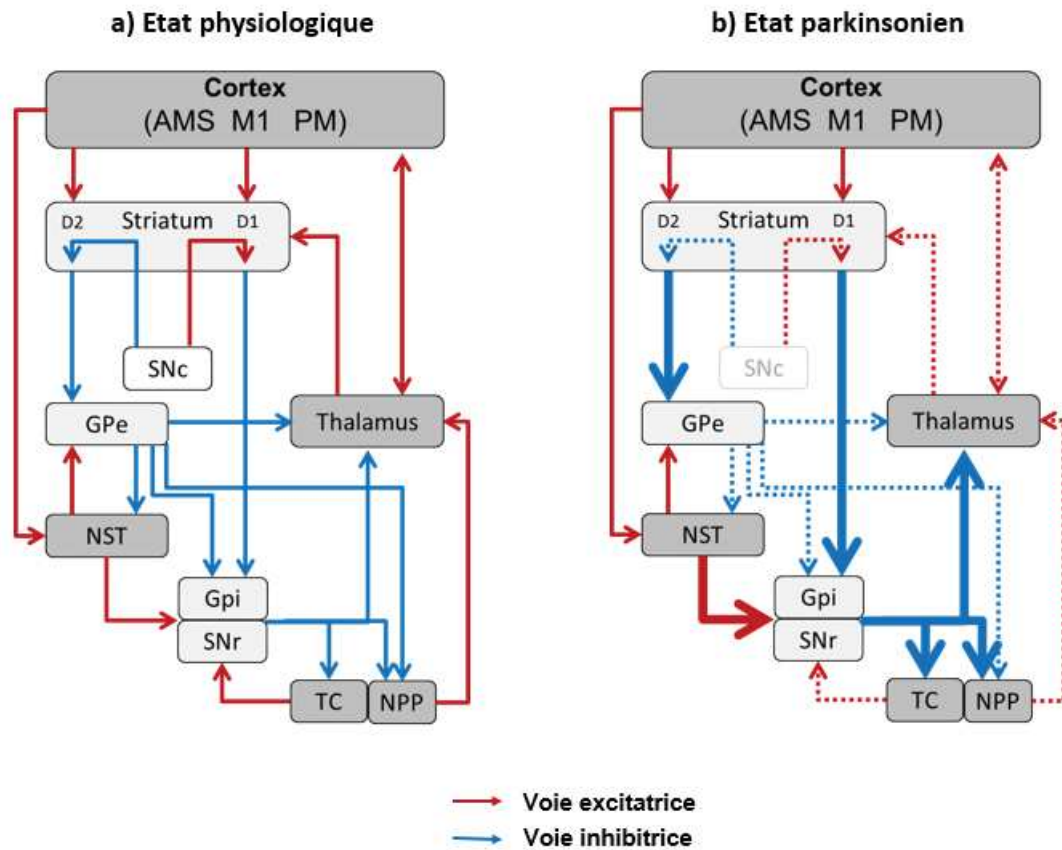
La présence d'autres symptômes peut venir secondairement confirmer le diagnostic de MP, particulièrement s'ils sont retrouvés associés entre eux : fatigabilité, dépression, trouble de l'odorat, maladresse, expression faciale figée, trouble de la parole, etc. Les examens d'imagerie cérébrale (scanner, imagerie fonctionnelle, etc.) peuvent être pratiqués au cas par cas mais ne sont généralement pas nécessaires pour poser le diagnostic. Enfin, la dopa-sensibilité, et la présence de dyskinésies (*i.e.*, mouvements involontaires induits par l'adjonction de dopamine) seront considérés comme des signes forts de la présence de la maladie.

### **2.1.3 Physiopathologie**

#### ***Les dysfonctionnements des boucles cortico-sous-corticales***

Si les causes exactes de la MP restent mal connues, les mécanismes à l'origine des manifestations symptomatiques sont, eux, mieux circonscrits. Les symptômes cardinaux de la MP résultent de la dégénérescence des neurones de la substance noire pars compacta

(locus niger), située dans le mésencéphale. Les neurones de ces régions produisent des catécholamines, principalement de la dopamine. La destruction de ces neurones entraîne une sous-production de dopamine et de fait, une quantité insuffisante de dopamine dans le striatum (**Figure 2.2**).

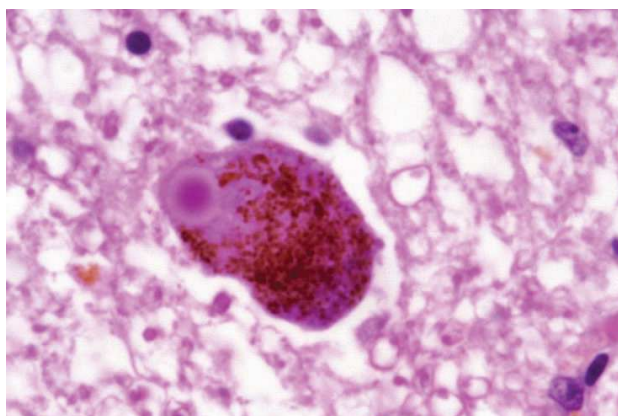


**Figure 2.2.** a) Physiologie des structures sous-corticales et corticales chez l'individu sain ; b) Physiopathologie de la maladie de Parkinson. Ici, la dégénérescence des neurones de la substance noire compacte qui se projette sur le striatum entraîne un dérèglement des voies excitatrice et inhibitrice, impactant en dernier lieu le fonctionnement des aires corticales motrices.

AMS : aire motrice supplémentaire ; D1 : voie directe ; D2 : voie indirecte ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; M1 : aire motrice primaire ; NPP : noyau pédonculo-pontin ; NST : noyau sous-thalamique ; PM : aire pré-motrice ; SNc : substance noire compacte ; SNr : substance noire réticulée ; TC : tronc cérébral. Adapté de Miocinovic et al., 2013.

## *La propagation des corps de Lewy*

La destruction de neurones de la substance noire compacte dans la MP est à l'origine de la multiplication de petits dépôts extracellulaires de neuromélanine relâchés par les neurones lors de l'apoptose (*i.e.*, destruction programmée des neurones). Les neurones restants sont d'allure atrophique et contiennent des inclusions cytoplasmiques circulaires appelées corps de Lewy (**Figure 2.3**), correspondant à une accumulation anormale de protéines, principalement composé d' $\alpha$ -synucléine. Braak et collaborateurs (2003) ont proposé une classification en six stades d'évolution de la MP qui sont fonction de l'étendue des corps de Lewy (**Table 2.1**, **Figure 2.4**, et **Figure 2.5**).

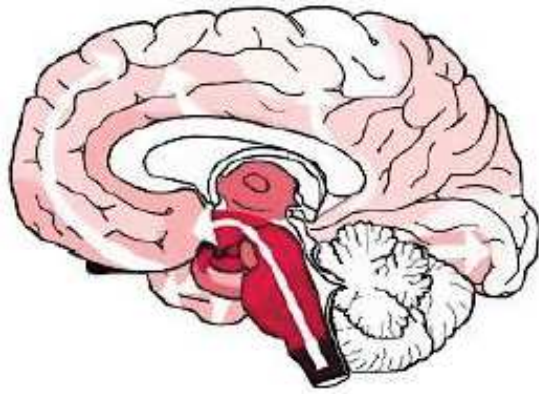


**Figure 2.3.** Corps de Lewy, correspondant à des amas pathogènes formés par une protéine : l' $\alpha$ -synucléine. Naturellement présente chez les sujets sains, cette protéine est retrouvée au sein des amas pathogènes sous une forme "malade", présentant un problème de conformation qui favoriserait son agrégation anormale.

**Tableau 2.1.** Stades d'évolution de la maladie de Parkinson et localisation des atteintes physiopathologiques (adapté de Braak et al., 2003).

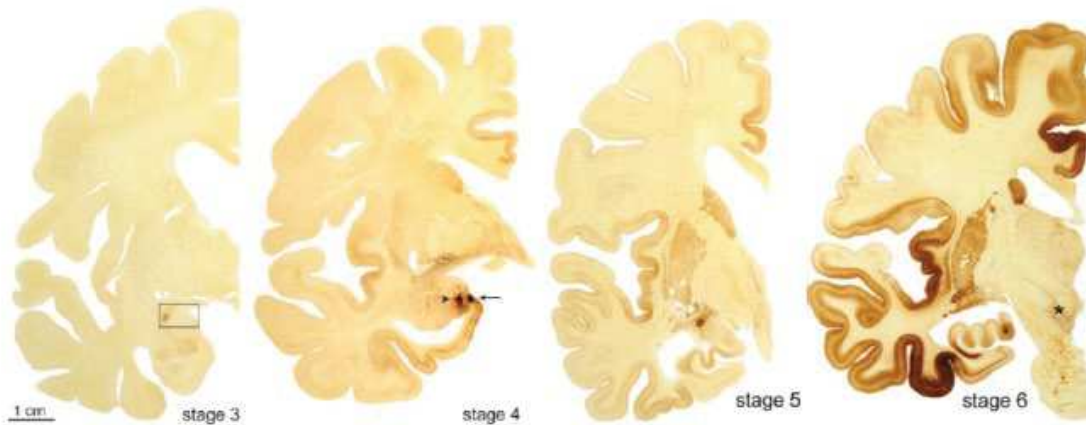
	Structures impliquées	Localisation des lésions
<b>Stade 1</b>	Bulbe Rachidien	Lésions des noyaux moteurs dorsaux IX/X et/ou de la zone réticulée intermédiaire
<b>Stade 2</b>	Bulbe Rachidien et Noyau Tegmental du Pont	Lésions du Stade 1 et lésions du noyau caudal du raphé, du noyau réticulaire gigantocellulaire et du complexe coeruleus-subcoeruleus
<b>Stade 3</b>	Mésencéphale	Lésions du Stade 2 et lésions du mésencéphale, en particulier de la substance noire pars compacta
<b>Stade 4</b>	Noyaux Gris Centraux et Mésocortex	Lésions du Stade 3 et lésions du prosencéphale, du mésencéphale temporal et de l'allocortex
<b>Stade 5</b>	Néocortex	Lésions du Stade 4 et lésions des aires associatives sensorielles du néocortex et du cortex préfrontal
<b>Stade 6</b>	Néocortex	Lésions du Stade 5 et lésions des aires associatives sensorielles du néocortex et des aires prémotrices, et parfois des aires primaires sensorielles et du cortex moteur primaire





	dm	co	sn	mc	hc	fc
1						
2						
3						
4						
5						
6						

**Figure 2.4.** Evolution de la concentration d' $\alpha$ -synucléine en fonction des stades d'évolution de la maladie. (Braak, et al., 2003). co : complexe coeruleus-subcoeruleus ; dm : noyau moteur dorsal des nerfs vague et glossopharyngien ; fc : régions associatives prémotrices et sensorielles ; hc : régions sensorielles associatives et préfrontales ; mc : mésocortex temporal antéro-médian ; sn : Substance noire.



**Figure 2.5.** Progression des lésions cérébrales dans 4 des 6 stades d'évolution de la maladie proposés par Braak & Del Tredici, (2009).

Ces données alimentent les débats autour du caractère évolutif de la MP, et pourraient expliquer une part des symptômes non dopaminergiques qui augmentent parallèlement à l'évolution de la maladie (Brooks, 2010).

### ***Manifestations cliniques spécifiques : enrayage cinétique (freezing), festination, et dysarthrie parkinsonienne***

Les patients parkinsoniens peuvent manifester des signes cliniques très particuliers qui peuvent être considérés comme des symptômes assez spécifiques de la MP : l'enrayage cinétique ou *freezing* durant la marche (FOG), le phénomène de festination, et une forme de trouble de la parole caractéristique de la MP : la dysarthrie hypokinétique, ou dysarthrie parkinsonienne.

Le FOG est défini comme une absence ou une réduction marquée, brève et épisodique de la progression au cours de l'exécution de la marche malgré l'intention de réaliser le mouvement (Bloem *et al.*, 2004 ; Plotnik *et al.*, 2008). Cette définition inclut les épisodes au cours desquels les patients ne peuvent initier la marche au départ, ou lorsqu'ils manifestent des arrêts au cours de la marche (Ebersbach *et al.*, 2013). Le patient donne l'impression que ses pieds restent « collés au sol ». Le phénomène est assez imprévisible et d'une durée courte (Moreau *et al.*, 2010), et est associé en tant que tel à un risque de chute accru (Kerr *et al.*, 2010). Nieuwboer et collaborateurs (2013) ont répertorié quatre modèles de FOG susceptibles de rendre compte du phénomène.

Le phénomène de festination durant la marche renvoie au fait d'accélérer involontairement la cadence lors de la marche, avec une longueur de pas réduite, et est associé à la sensation de “courir après son centre de gravité” (Ebersbach *et al.*, 2013). La festination et le FOG peuvent être observés en phase précoce de maladie, y compris dans la sphère oro-faciale (Delval *et al.*, 2016). Des équivalents au FOG et à la festination ont été décrits dans des domaines autres que celui de la marche (*e.g.*, Vercruyse *et al.*, 2013).

Enfin, la dysarthrie hypokinétique est un trouble de la parole qui englobe des altérations infra- et supra laryngées. Les patients parlent notamment d'une voix faible (hypophonie), rauque, soufflée, avec des anomalies d'accentuation (monotonie), des pauses inappropriées (Darley *et al.*, 1969a ; 1969b ; 1975 ; Pinto *et al.*, 2010), et des altérations rythmiques (Lowit *et al.*, 2018). Atkinson-Clement *et al.* (2019) ont souligné l'impact psycho-social de la dysarthrie, et l'importance de prendre en compte les plaintes formulées par les patients eux-mêmes.



#### **2.1.4 Prises en charge**

Le traitement de la MP est multimodal, et regroupe généralement trois grandes catégories de thérapies : les traitements médicamenteux, la neurochirurgie fonctionnelle, et les rééducations comportementales au sens large. Les thérapies cognitives et les psychothérapies peuvent par ailleurs s'avérer utiles pour traiter des symptômes associés à la MP, alors que l'apport des nouvelles technologies – telles que la pratique de jeux sérieux – pourrait constituer un complément précieux aux traitements pharmacologiques, dont les effets sont parfois erratiques.

##### ***Traitements médicamenteux***

En première ligne, les patients parkinsoniens peuvent bénéficier de traitements qui visent à augmenter systématiquement le taux de dopamine au niveau cérébral (Goetz *et al.*, 2005) :

- L-dopa (précurseur de la dopamine)
- agonistes dopaminergiques (stimulation des récepteurs dopaminergiques)
- inhibiteurs de la Catéchol-O-MéthylTransférase ou de la MonoAmine Oxyadase-B (enzymes de dégradation de dopamine)

L'existence d'effets secondaires variables consécutifs à l'administration de ces molécules est avérée à court et/ou long terme. C'est la raison pour laquelle une stratégie thérapeutique au cas par cas est mise en place (Ferreira *et al.*, 2013), avec le concours d'autres substances potentialisant les effets positifs de la dopathérapie.

##### ***Neurochirurgie***

Pour certains patients qui se situent à un stade plus avancé, la neurochirurgie fonctionnelle peut être recommandée. La technique actuelle utilisée couramment est la stimulation cérébrale profonde qui consiste à implanter des électrodes dont le but est de

stimuler une structure cérébrale (*e.g.*, noyau subthalamique, globus pallidus interne, et/ou noyau ventro-intermédiaire du thalamus, Hariz *et al.*, 2013). Si l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde sur divers symptômes moteurs a été documentée à de nombreuses reprises, d'autres travaux ont montré l'absence d'effet, voire l'existence d'effets délétères (*e.g.*, dans le cas de la production parole : Pinto *et al.*, 2005).

### ***Rééducation, et prises en charge cognitives, comportementales, et psychothérapeutiques***

Les différentes formes de rééducation constituent un complément aux traitements médicamenteux dans la MP. Elles contribuent au maintien de l'autonomie, et dans certains cas au maintien des relations sociales lorsqu'elles visent des fonctions essentielles à la communication (*e.g.*, production de la parole). Les quatre principales formes de rééducation sont la kinésithérapie, l'orthophonie, la rééducation neuropsychologique, et la psychomotricité.

La prise en charge kinésithérapique consiste en des exercices spécifiques visant le maintien de la force, de l'endurance, de la souplesse et de l'équilibre. Quand la maladie progresse, le thérapeute enseigne des stratégies applicables pour surmonter les difficultés à générer des mouvements automatiques (*e.g.*, pour la marche : marcher au rythme d'un métronome, visualiser des lignes sur le sol, ou compter mentalement en marchant). La rééducation orthophonique permet de corriger les dysfonctionnements liés à la production de la parole (*i.e.*, dysarthrie hypokinétique), et de travailler sur les expressions faciales. L'orthophoniste prend en charge également les troubles de la déglutition, de plus en plus fréquents à mesure que la maladie progresse. La rééducation neuropsychologique est pertinente pour préserver les grandes fonctions mentales utilisées au quotidien (les différentes formes de mémoires, particulièrement la mémoire de travail, l'attention, les fonctions exécutives, etc.). Enfin, lorsque des manifestations psychomotrices atypiques sont présentes (*e.g.*, troubles des coordinations, des fonctions perceptivo-motrices, du traitement visuo-spatial, des fonctions visuomotrices, dysgraphie, etc.), une prise en charge en psychomotricité pourra être préconisée.

Le choix des rééducations et la façon d'articuler les suivis seront calibrés pour chaque patient, en fonction du profil spécifique à chacun, mais également en fonction de

l'avancée de la maladie, et des besoins exprimés par l'entourage et le patient lui-même. Par ailleurs, la pratique d'une activité physique (*e.g.*, tango, tai-chi, marche nordique, etc.) est recommandée, avec des effets attendus sur les symptômes classiquement associés à la MP : troubles cognitifs, troubles du sommeil, fatigue, constipation (voir pour une revue Speelman *et al.*, 2011).

Un soutien psychologique, dont les modalités varient selon les cas peut être mis en place, et une véritable psychothérapie peut être envisagée lorsque les symptômes dépressifs sont présents ou que la gestion de l'anxiété devient centrale (en complément des benzodiazépines si nécessaire). Ce choix dépend à nouveau des préférences et des besoins du malade, et d'autres facteurs, comme le degré d'altération cognitive. Pour les symptômes psychiatriques les plus envahissants, le recours à un psychiatre peut éventuellement être proposé de façon régulière.

### ***L'apport des nouvelles technologies***

Face aux effets parfois erratiques des traitements chimiques et de la stimulation cérébrale profonde sur certains troubles moteurs dans la MP (*e.g.*, pour la dysarthrie hypokinétique, Pinto, Thobois *et al.*, 2004 ; Tripoliti *et al.*, 2011), de nouvelles perspectives thérapeutiques sont récemment apparues. Parmi celles-ci, l'entraînement cognitif informatisé, la réalité virtuelle, ou encore la pratique de jeux vidéo sérieux, constituent des pistes thérapeutiques prometteuses (Barry, Galna, & Rochester, 2014 ; Dauvergne *et al.*, 2018 ; Galna *et al.*, 2014 ; Rego, Moreira, & Reis, 2010). Quelques études utilisant les nouvelles technologies ont notamment mis en évidence des effets positifs sur l'équilibre, la posture ou la marche (pour une revue : Perrochon *et al.*, 2019 ; Pompeu *et al.*, 2012).

Du côté des avantages des nouvelles technologies, les leviers thérapeutiques identifiés concernent les aspects motivationnels, la curiosité liée à la nouveauté du support ou du matériel fourni, le fait de pouvoir pratiquer régulièrement au domicile dans certains cas, et surtout les effets d'une pratique régulière sur système nerveux central (*e.g.*, pour les jeux vidéo : voir Morin-Moncet *et al.*, 2016), même si ce dernier point reste encore débattu. Néanmoins, l'impact fonctionnel réel de ces nouvelles technologies doit être étudié plus en détail compte-tenu *i)* de la relative rareté des travaux disponibles, et *ii)* des

nombreux biais méthodologiques relevés dans la plupart de ces études (Perrochon *et al.*, 2019).

## 2.2 Les déficits rythmiques dans la MP : revue de littérature

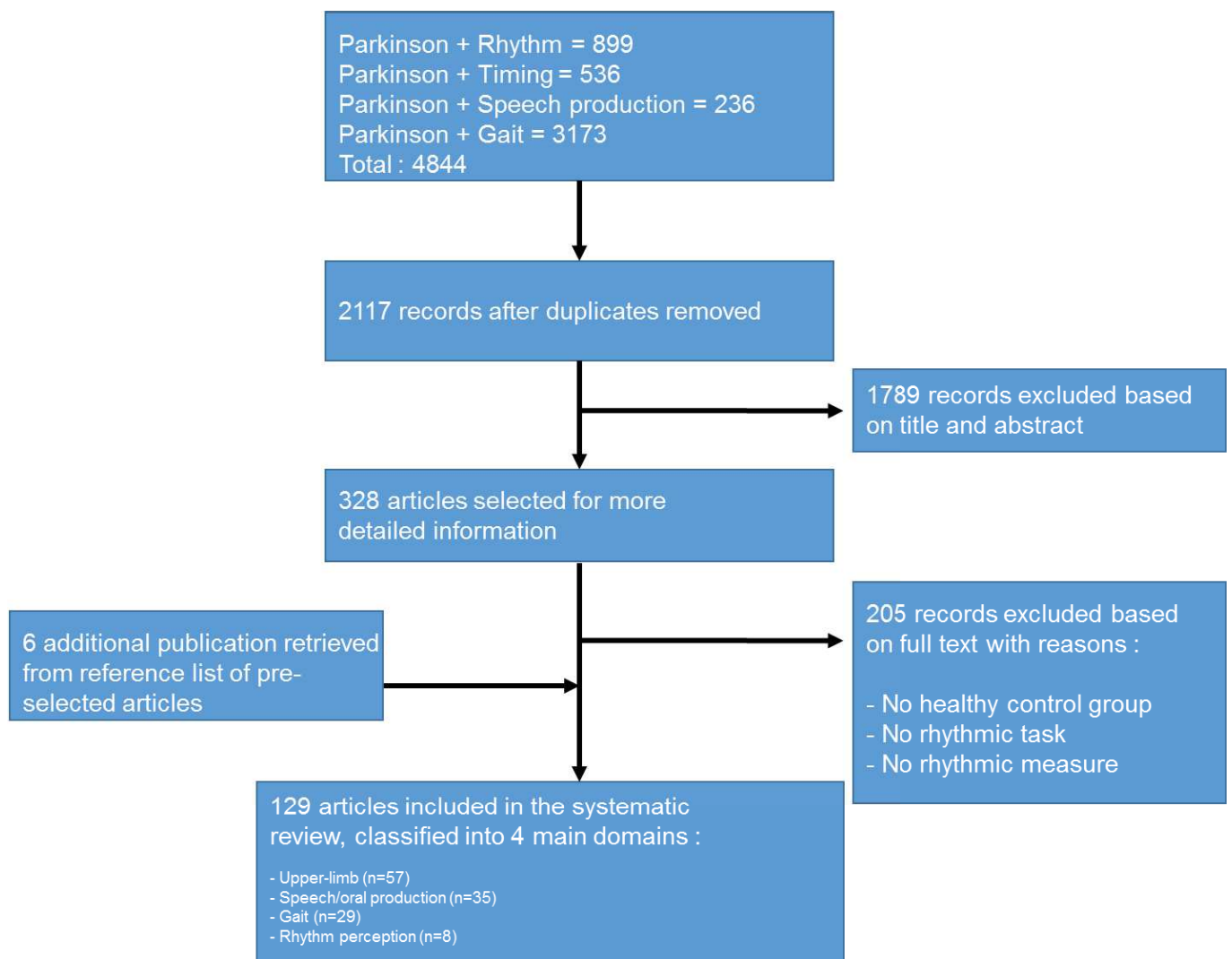
La littérature suggère que des déficits rythmiques sont présents dans la MP. Pour cerner au mieux les capacités rythmiques dans la MP, nous avons effectué une revue systématique de travaux dont les objectifs étaient :

- de vérifier si les sujets parkinsoniens diffèrent bien des individus exempts de MP au niveau des capacités rythmiques elles-mêmes, ou actualisent d'autres formes de dysfonctionnements (*e.g.*, activations cérébrales accrues ou réduites) dans des situations qui mettent en jeu des productions rythmiques ou un traitement perceptif du rythme

- de vérifier quelles sont les variables rythmiques déficitaires les plus souvent documentées dans la littérature

Pour repérer les articles pertinents, une recherche a été menée à l'aide du moteur de recherche PubMed, sans restriction relative à l'année de publication et limitée aux articles rédigés en anglais. Les mots clés "Parkinson + Rhythm", "Parkinson + Timing", "Parkinson + Speech", "Parkinson + Gait" ont été tapés. Une recherche additionnelle a été effectuée à partir des références pertinentes qui ne seraient pas sorties initialement sur PubMed et issues des articles *screenés* dans PubMed. Une évaluation des titres et des résumés a permis d'identifier les articles éligibles ou non. Les critères d'inclusion exigeaient que les études : *i*) rapportent des données en lien avec des performances obtenues sur des tâches rythmiques motrices ou perceptives, *ii*) rapportent des données qui comparent des patients avec MP (diagnostiquée selon les critères de la *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*, Hugues *et al.*, 1992) avec des sujets sains contrôles. Les critères d'exclusion étaient les suivants : études qualitatives, études de cas, absence de groupe contrôle sain.

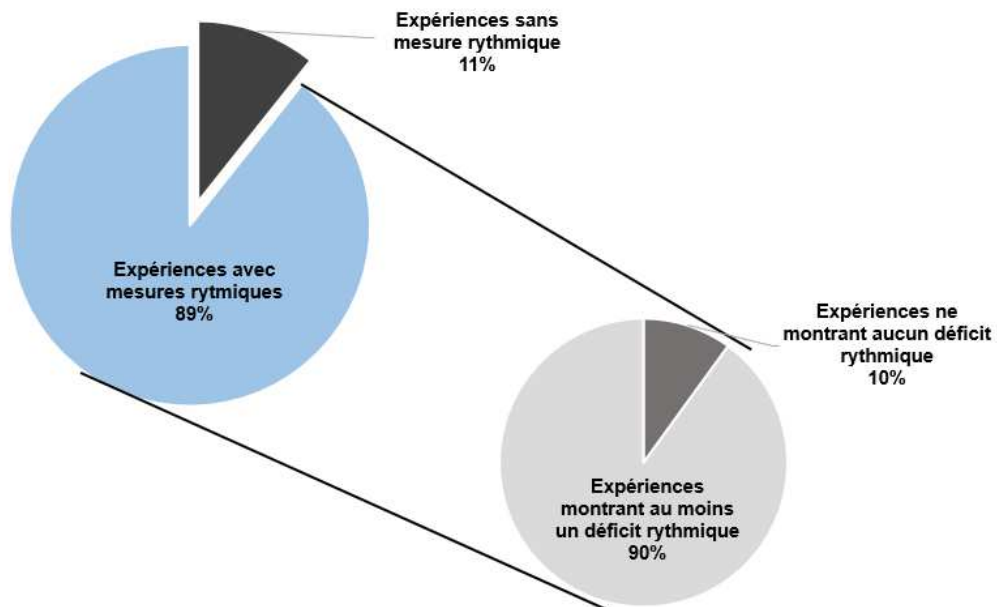
Les travaux inclus ont été systématiquement classés dans l'une des quatre grandes catégories, en fonction de l'effecteur considéré : *i*) les études impliquant le membre supérieur (n = 57), *ii*) les études impliquant la production de la parole et les coordinations oro-faciales (n = 35), *iii*) les études portant sur les paramètres spatio-temporels de la marche (n = 29), et *iv*) une catégorie d'études considérant les capacités de perception du rythme (n = 8). Au total, 129 études ont donc été incluses à partir des 4844 initialement identifiées dans PubMed. Les détails sont fournis dans la **Figure 2.6**. Les détails de la figure et des tableaux sont fournis en anglais puisqu'une soumission de cette revue de littérature est programmée (Puyjarinet, Pinto, & Dalla Bella, en préparation).



**Figure 2.6.** Flow chart of the included and excluded studies.

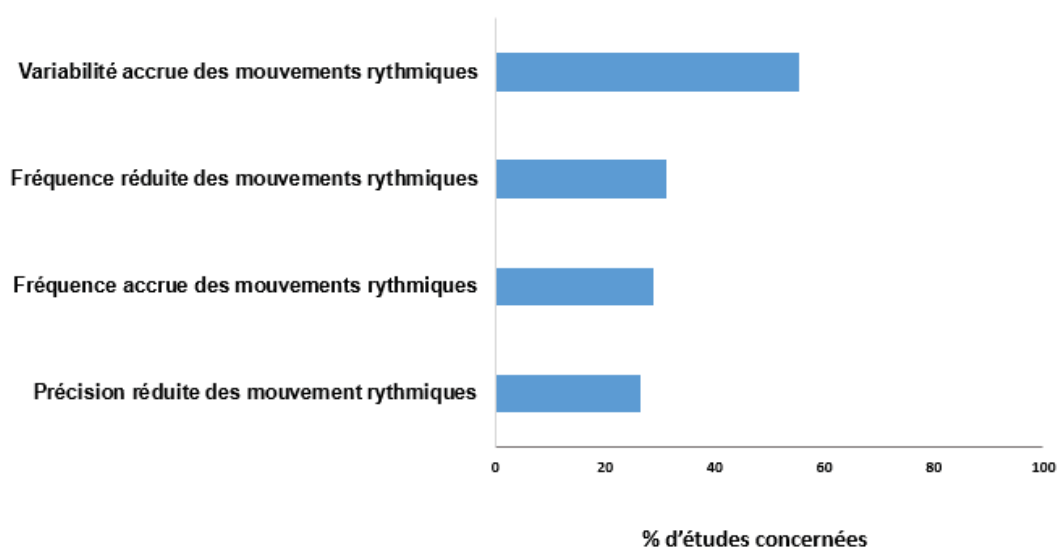
### 2.2.1 Déficiets rythmiques au niveau du membre supérieur

Les études impliquant le membre supérieur sur des tâches rythmiques sont de loin les plus nombreuses (**Tableau 2.2**). Le paradigme de *tapping* digital et ses variantes est le plus utilisé (*tapping* indicé, ou spontané, *e.g.*, Benoit *et al.*, 2014). Néanmoins, d'autres paradigmes sont utilisés, comme les mouvements bi-manuels effectués selon différents modes de coordination (*e.g.*, en phase et en anti-phase dans Almeida *et al.*, 2002). Pour les tâches indicées, les variables rythmiques extraites sont le plus souvent la précision moyenne des frappes digitales (*i.e.*, la mesure de l'asynchronie moyenne par rapport à l'occurrence du stimulus), et la variabilité des frappes (*i.e.*, l'inverse de la régularité des frappes). Pour les tâches de *tapping* spontané, la fréquence des frappes et leur régularité sont le plus régulièrement prises en compte. Sur les 57 expériences de cette liste, 6 d'entre elles n'utilisent pas de mesure rythmique à proprement parler (*e.g.*, précision, variabilité, et fréquence des mouvements rythmiques). Sur les 51 études utilisant des variables rythmiques, 46 d'entre elles (90 %) révèlent que les sujets porteurs de la MP manifestent au moins un déficit rythmique quel qu'il soit comparativement aux sujets sains contrôles (**Figure 2.7**).



**Figure 2.7.** Pourcentages d'expériences avec ou sans mesures rythmiques (partie de gauche), et pourcentages d'expériences montrant des déficits rythmiques ou non parmi l'ensemble des études avec mesures rythmiques (partie de droite).

Il apparaît que des déficits rythmiques sont donc très largement rapportés au niveau du membre supérieur, ce qui corrobore le fait que la MP constitue un modèle pertinent pour étudier les phénomènes de *timing* et de production rythmique en particulier. Une brève analyse descriptive supplémentaire montre que c'est la variabilité des mouvements qui est le plus souvent problématique chez les patients parkinsoniens. Des différences dans la fréquence (accrue ou réduite) et la précision des mouvements sont moins souvent mises en évidence que la variabilité (**Figure 2.8**).



**Figure 2.8.** Pourcentage d'études en fonction de la variable rythmique altérée (sur l'ensemble des études montrant au moins une mesure rythmique significativement différente chez les patients parkinsoniens comparativement aux sujets contrôles,  $n = 46$ ). \*NB : le cumul total des pourcentages dépasse 100 %, plusieurs variables rythmiques atypiques pouvant être mises en évidence dans une même étude selon les tâches et les conditions.

Sur le plan des activations cérébrales, les études montrent notamment des dysfonctionnements des ganglions de la base, du cervelet, des aires motrices, mais aussi des aires frontales et pré-frontales (e.g., Cerasa *et al.*, 2006 ; Jahanshahi *et al.*, 2010 ; Playford *et al.*, 1992 ; Vercruyse *et al.*, 2013).

Dans l'ensemble, les sujets porteurs de la MP montrent de manière très consistante des déficits de production rythmique au niveau du membre supérieur comparativement à des sujets sains. Précisément, les sujets parkinsoniens sont plus variables sur le plan

rythmique, plus lents ou plus rapides en fonction des fréquences imposées ou non, et moins précis. Ces altérations semblent liées à des dysfonctionnements des structures et des aires cérébrales habituellement impliquées dans le traitement et la production rythmiques, et s'observent dans différentes conditions : mouvements indicés, spontanés, avec patients médicamenteux ou non, etc.



**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean motor UPDRS score (II)
Almeida <i>et al.</i> , 2002	In-phase/anti-phase paced upper limbs movements	Auditory	571; 800; 1333	13/13	68.1 (7.6)/ 67.9 (n.r)	58-82/ 52-81	n.r	1-2.5	n.r
Almeida <i>et al.</i> , 2003	In-phase/anti-phase paced upper-limbs movements	Auditory	571; 800; 1333	13/13	68.1 (7.6)/ 67.9 (n.r)	58-82/ 52-81	n.r	1-3	n.r
Arias <i>et al.</i> , 2012	Spontaneous unpaced <i>tapping</i> ; Fast unpaced <i>tapping</i>	-	-	17/20	69.47 (2.33)/ 70.5 (n.r)	n.r/n.r	n.r	n.r	28.2
Avanzino <i>et al.</i> , 2013	Synchronization-continuation; Synchronization-continuation by motor imagery	Auditory	666; 2000	14/12	68.7 (8.7)/ 64.1 (10.8)	45-78/n.r	5.4 (4.2)	1-2.5	21.4

**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean motor UPDRS score (II)
Benecke <i>et al.</i> , 1986	Unpaced fast upper-limb movement; unpaced fast thumb to fingers squeeze; Unpaced fast finger flexion; Unilateral or bilateral combined tasks	-	-	10/9	58.1 (10.4)/ 47.0 (16.0)	37-76/ 30-67	n.r	n.r	n.r
Benecke <i>et al.</i> , 1987	Sequential unpaced fast fingers and arms movements	-	-	10/9	58.1 (10.4)/ 47.0 (16.0)	37-76/ 30-67	n.r	n.r	n.r
Benoit <i>et al.</i> , 2014	Spontaneous unpaced <i>tapping</i> ; Paced <i>tapping</i> ; Synchronization-continuation; Adaptive <i>tapping</i>	Auditory	450; 600; 750	15/20	67.2 (7.5)/ 66.4 (7.8)	49-80/n.r	7.9 (2.7)	1-3	37.7 (18.8)
Bologna <i>et al.</i> , 2016 Experiment 1	Spontaneous unpaced <i>tapping</i>	-	-	14/20	61.2 (5.9)/ 62.4 (9.0)	n.r/n.r	1.3 (0.5)	1-2	22.5

**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens d

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean motor UPDRS score (III)
Bologna <i>et al.</i> , 2016 Experiment 2	Spontaneous unpaced <i>tapping</i>	-	-	11/20	67.6 (6.7)/ 62.4 (9.0)	n.r/n.r	14.7 (5.1)	3-4	60.9 (11.5)
Breska & Ivry, 2018	Rhythmic paced reaction time	Visual	600; 900	12/23	68.4 (8.1)/ 67.8 (7.7)	n.r/n.r	n.r/n.r	n.r/n.r	14.2
Bronte-Stewart <i>et al.</i> , 2000	Sequential spontaneous fast unpaced <i>tapping</i>	-	-	16/11	n.r/n.r	n.r/n.r	n.r/n.r	n.r/n.r	n.r/n.
Brown <i>et al.</i> , 1993	Unimanual and bimanual Fast unpaced <i>tapping</i> ; Dual-task bimanual movements	-	-	7/12	61.0 (10.4)/ 53.4 (12.7)	n.r/n.r	6.7 (4.2)	1-3	n.r
Byblow <i>et al.</i> , 2002	Inphase/anti-phase unpaced and paced upper limbs movements	Auditory	400 to 666	6/6	59.8 (n.r)/ 60.3 (n.r)	n.r/n.r	2.9 (1.5)/n.r	n.r	n.r

**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens d

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean motor UPDRS score (II)
Cerasa <i>et al.</i> , 2006	Synchronization-continuation	Visual	750	10/11	64.2 (13.57)/ 63.4 (9.3)	43-88/n.r	7.2 (3.5)	1-3	27.5
Claasen <i>et al.</i> , 2013	Synchronization-continuation	Auditory	250; 500; 1000; 2000	14/20	64.0 (7.4)/ 67.6 (8.8)	n.r	8.7 (3.8)	1-3	17.0
Cochen De Cock <i>et al.</i> , 2018	Spontaneous unpaced <i>tapping</i> ; Paced <i>tapping</i>	-	-	39/39	62.0 (10.0)/ 62.0 (10.0)	n.r	8.0 (5.0)	Mean : 2.0 (0.5)	24.3 (13.2)

**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean motor UPDRS score (III)
Cunnington <i>et al.</i> , 1995	Unimanual paced and unpaced sequenced movements	Visual	4000	21/21	67.4 (9.8)/ 67.4 (9.3)	46-87/ 49-85	n.r	n.r	n.r
Dalla Bella <i>et al.</i> , 2017	Paced <i>tapping</i> ; Adaptive paced <i>tapping</i>	Auditory	450; 600; 750	14/20	66.5 (7.2)/ 66.4 (7.8)	n.r	8.0 (2.8)	0.5-3	22.8 (12.7)
del Olmo <i>et al.</i> , 2006	Spontaneous unpaced <i>tapping</i>	-	-	9/5	61.2 (5.2)/ 63.1 (4.2)	53-68/n.r	5.7 (1.9)	1-2.5	*29.7 (9.9)
Delval <i>et al.</i> , 2016	Anti-phase paced <i>tapping</i>	Auditory	142 to 1000	30/30	61.1 (8.1)/n.r	n.r	2.8 (1.8)	1-2	20.77 (8.43)
Duchek <i>et al.</i> , 1994	Synchronization-continuation	Auditory	550	20/34	68.6 (n.r)/ 70.3 (n.r)	n.r	n.r	1-2	n.r

**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPDRS score (III)
Elsinger <i>et al.</i> , 2003	Synchronization-continuation	Auditory	600	10/13	65.9 (10.4)/ 63.5 (n.r)	55-84/n.r	3.9 (n.r)	1-2	24.1
Freeman <i>et al.</i> , 1993	Paced <i>tapping</i> ; Synchronization-continuation	Auditory	200; 333; 500	9/12	60.8 (6.7)/ 63.4 (7.9)	n.r	6.4 (3.0)	n.r	n.r
Georgiou <i>et al.</i> , 1993	Sequential unpaced fast fingers and arms movements	Auditory	208	10/10	65.0 (n.r)/ 65 (n.r)	n.r	7.1 (3.8)	2-3	n.r
Gurd <i>et al.</i> , 1998	Fast unpaced <i>tapping</i>	-	-	6/5	n.r	n.r	n.r	n.r	n.r
Harrington <i>et al.</i> , 1998	Fast unpaced <i>tapping</i> ; Synchronization-continuation	Auditory	300; 600	34/24	69.2 (7.6)/ 66.8 (8.7)	n.r	5.5 (4.7)	1-4	*29.4 (13.5)
Ivry & Keele, 1989	Synchronization-Continuation	Auditory	500	29/21	63.3 (8.8)/ n.r	n.r	n.r	n.r	n.r

**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPDRS score (II)
Jahanshahi <i>et al.</i> , 2010	Synchronization-Continuation	Auditory	1000	8/8	57.8(6.7)/61(10.4)	49-70/n.r	15.2(3.6)	3-4	n.r
Johnson <i>et al.</i> , 1998	Inphase/anti-phase unpaced or paced upper limbs movements	Auditory	500; 1000	16/16	62.5 (7.7)/62.5 (8.2)	48-78/48-77	11.6 (7.0)	n.r	n.r
Jones <i>et al.</i> , 2011	Synchronization-Continuation	Auditory	250; 500; 1000; 2000	14/20	64.0 (7.4)/67.6 (8.8)	n.r	8.7 (3.8)	1-3	34.5 (10.2)

**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens d

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPDRS score (II)
Joundi <i>et al.</i> , 2012	Synchronization-Continuation	Auditory	500; 2000	11/11	60.6 (7.0)/ 60.1 (8.7)	49-72/n.r	13.6 (7.2)	n.r	n.r
Konczak <i>et al.</i> , 1997	Spontaneous unpaced <i>tapping</i> ; Fast unpaced <i>tapping</i> ; Paced <i>tapping</i> ; Paced <i>tapping</i> and paced oral diadochokinesis combined	Auditory	166; 200; 250; 285; 333; 400	12/12	65.0 (9.2)/ 65.3 (11.5)	48-75/ 45-80	7.2 (6.6)	1-3	n.r
Logigian <i>et al.</i> , 1991	Flexion/extension fast unpaced or paced index movements	-	158 to 833	15/11	Medians : 55/47	27-65/ 22-67	n.r	n.r	n.r
Maetzler <i>et al.</i> , 2015 Experiment 1	Fast unpaced <i>tapping</i> ; Synchronization-continuation	Auditory	645	16/18	65 (n.r)/67.0 (n.r)	50-70/ 50-75	1.6 (n.r)	1-2	20 (n.r)



**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean motor UPDRS score (III)
Maetzler <i>et al.</i> , 2015 Experiment 2	Fast unpaced tapping; Synchronization-continuation	Auditory	645	17/18	67 (n.r)/67.0 (n.r)	56-76/50-75	6.7 (n.r)	1-4	32 (n.r)
Merchant <i>et al.</i> , 2008	Fast unpaced tapping; Synchronization-continuation	Auditory	350; 450; 550; 650; 850; 1000	19/18	61.2 (10.6)/59.3 (8.7)	44-78/49-77	5.8 (4.5)	1-2	*40.8 (18.2)
Miller <i>et al.</i> , 2013	Paced tapping	Auditory	500; 1000; 1500	28/45	67.3 (7.5)/65.3 (8.2)	55-84/n.r	5.2 (3.2)	1-3	21.6 (n.r)
Nakamura <i>et al.</i> , 1978	Fast unpaced tapping; Paced tapping	Auditory	200; 250; 333; 400; 500; 1000	146/27	n.r	17-70/18-40	n.r	n.r	n.r
Nieuwboer <i>et al.</i> , 2009	Anti-phase bimanual spontaneous and fast unpaced movements; Dual-task bimanual movements	-	-	20/5	66.0 (n.r)/n.r	59-74/58-75	9.0 (n.r)	2-4	31 (n.r)

**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean motor UPDRS score (II)
O'Boyle <i>et al.</i> , 1996	Synchronization-continuation	Auditory	550	12/12	63.5 (10.5)/ 63.6 (6.7)	48-85/ 55-74	6.7 (3.8)	1-3	UPDRS 9.5 (3.8)
Pastor <i>et al.</i> , 1992	Synchronization-continuation	Auditory	400; 500; 667; 1000; 2000	42/20	57.4 (9.5)/ 57.0 (10.8)	n.r	7.4 (5.9)	n.r	n.r
Playford <i>et al.</i> , 1992	Unimanual paced joystick movements	Auditory	3000	6/6	62.0 (11.2)/n.r	47-73/ 47-71	4.1 (3.8)	2-3	*28.0 (5.7)

**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens d

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean motor UPDRS score (II)
Ponsen <i>et al.</i> , 2006	Bimanual paced in-phase and anti-phase movements	Auditory	666;1000	13/13	60.2 (n.r)/ 58.6 (n.r)	43-73/n.r	1.4 (0.5)	1-2.5	15.0
Pope <i>et al.</i> , 2006	Synchronization-continuation	Auditory	400; 600; 800	10/10	62 (3.9)/63 (n.r)	57-67/ 56-68	6.0 (3.2)	n.r	32.0

**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPDRS score (II)
Sabatini <i>et al.</i> , 2000	Unpaced sequential <i>tapping</i>	-	-	6/6	61.0 (8.0)/ 59.0 (19.0)	n.r	5.0 (2.0)	Mean : 2.7 (0.5)	16.0
Samuel <i>et al.</i> , 1997	Unimanual and bimanual paced sequential <i>tapping</i>	Auditory	3000	6/6	70.2 (4.6)/ 64.3 (8.8)	65-78/ 50-73	2.3 (1.0)	1-3	*17.7 (11.0)
Shimoyama <i>et al.</i> , 1990	Fast unpaced <i>tapping</i>	-	-	14/111	n.r/42.3 (16.3)	54-75/ 13-78	n.r	2-4	n.r
Scholten <i>et al.</i> , 2016	Fast unpaced <i>tapping</i>	-	-	14/13	60.5 (11.6)/n.r	32-75/n.r	13.3 (7.2)	n.r	n.r

**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens d

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean motor UPDRS score (III)
Spencer & Ivry, 2005	Synchronization-continuation	Auditory	550	8/8	65.4 (8.2)/ 65.0 (7.8)	n.r	9.4 (5.6)	1-3	*29.8 (19.2)
Tolleson <i>et al.</i> , 2015 Experiment 1	Synchronization-continuation	Auditory	250; 500; 750	20/19	62.5 (5.5)/ 64.5 (8.1)	n.r	7.3 (3.4)	n.r	21.9 (13.3)
Tolleson <i>et al.</i> , 2015 Experiment 2	Synchronization-continuation	Auditory	250; 500; 750	14/19	65.3 (5.5)/ 64.5 (8.1)	n.r	9.1 (6.5)	n.r	25.3
Vercruyse <i>et al.</i> , 2012 Experiment 1	Synchronization-continuation of in-phase/anti-phase fingers movements	Auditory	n.r	12/11	Medians : 70/67	IQR : 64-72/ 65-71	Median (IQR): 7.0 (6-9)	2-3	Medi (IQR) 35.0 (28-3

**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens d

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean motor UPDRS score (II)
Vercruyse <i>et al.</i> , 2012 Experiment 2	Synchronization-continuation of in-phase/anti-phase fingers movements	Auditory	n.r	10/11	Medians : 69/67	IQR : 65-71/ 65-71	Median (IQR): 9.0 (6-12)	2-3	Median (IQR): 36.0 (28-4

**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens d

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPDRS score (II)
Vercruysse <i>et al.</i> , 2013	In-phase/anti-phase spontaneous and fast unpaced finger movements	-	-	32/16	66.7 (n.r)/ 67.3 (n.r)	n.r	8.4 (n.r)	Mean : 2.5	33.0
Wojtecki <i>et al.</i> , 2011	Synchronization-continuation	Auditory	800	12/12	64.6 (8.6)/ 65.6 (4.8)	47-72/ 56-74	18.6 (5.9)	n.r	n.r

**Tableau 2.2.** Détails et résultats des études portant sur le membre supérieur de patients parkinsoniens

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean motor UPDRS score (II)
Yahalom <i>et al.</i> , 2004	Spontaneous unpaced tapping; Fast unpaced tapping; Paced tapping; Adaptive tapping	Auditory	200; 222; 250; 285; 333; 400; 500	51/36	66.3 (9.1)/ 64.9 (13.2)	46-89/ 40-85	7.5 (5.7)	n.r	n.r
Ziv <i>et al.</i> , 1999	Fast unpaced tapping	-	-	39/17	61.0 (9.0)/ 58.0 (12.0)	n.r	5.1 (3.7)	1-2.5	n.r

Cont.: control subjects; DLPC: dorso-lateral parietal cortex; DLPFC: dorso-lateral pre-frontal cortex; DLPFC: dorso-lateral pre-frontal cortex; DLPFC: dorso-lateral pre-frontal cortex; DLPFC: dorso-lateral pre-frontal cortex; DLPFC: dorso-lateral pre-frontal cortex; FOG: freezing of gait; IFG : inferior frontal gyrus; ISI: inter-stimulus interval; IQR: inter-quartile range; M: motor; n.r: not reported; PET: positron emission tomography; PD: Parkinson’s disease; PMC: pre-motor cortex; SMA: supplementary motor cortex; STN: subthalamic nucleus; UPDRS: Universal Parkinson’s disease scale.

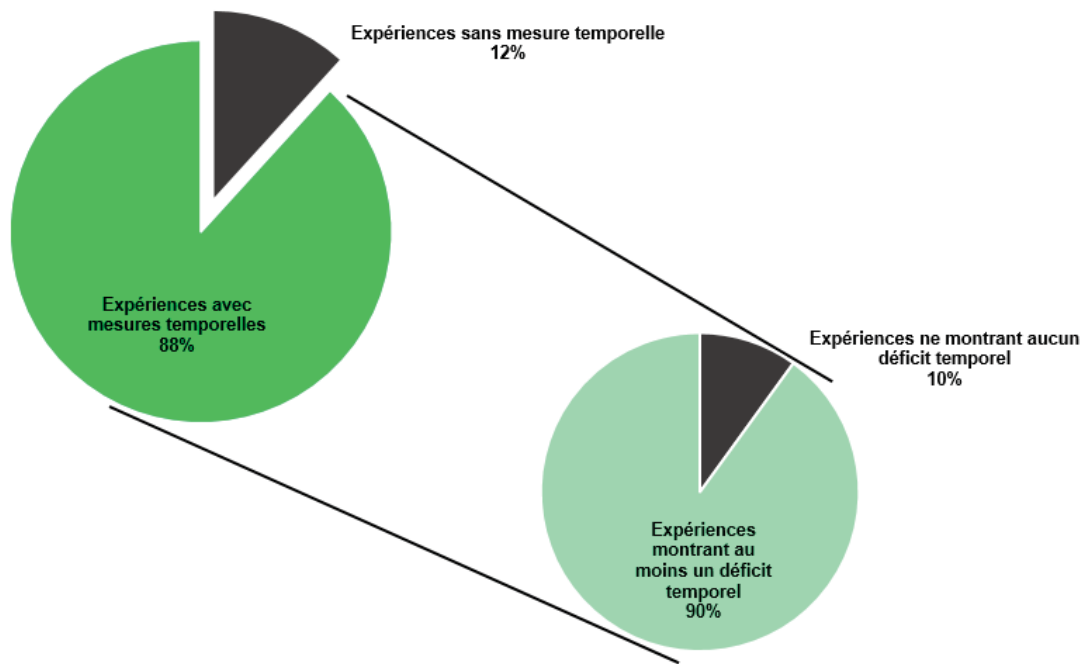
\*: UPDRS total score.



### 2.2.1 Déficiets rythmiques dans le domaine oro-facial et de la production de la parole

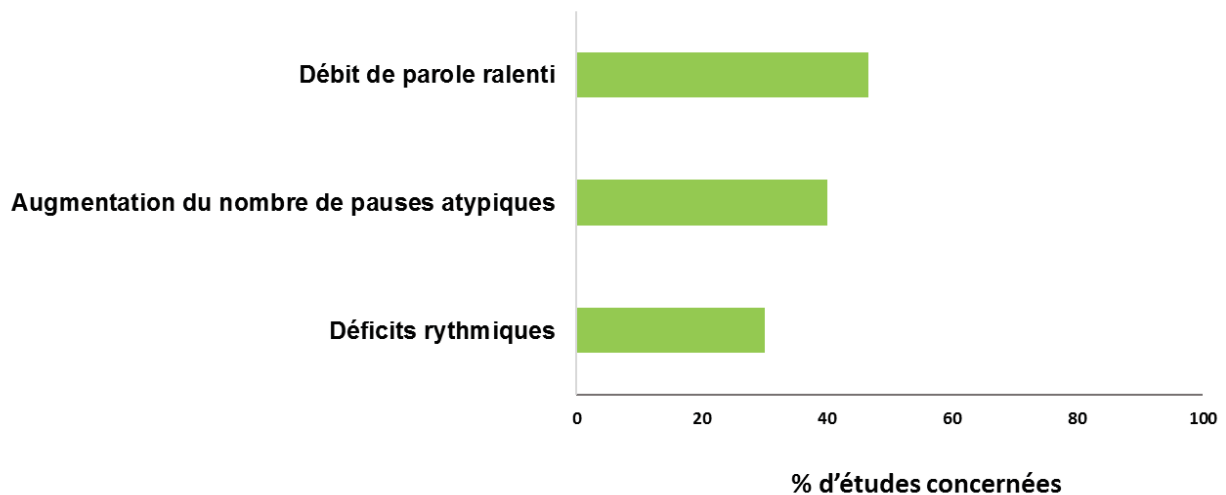
Les études impliquant les coordinations oro-faciales et la production de la parole sont listées dans le **Tableau 2.3**. Les principaux paradigmes utilisés sont la production de monologue, de texte, de phrases, ou de mots lus, ainsi que les diadococinésies orales (*i.e.*, la production itérative de syllabes ou de pseudomots). Tout comme pour le membre supérieur, certaines expériences utilisent des tâches indicées, et d'autres des tâches non indicées, chez des patients médicamenteusement ou non. Les deux variables qui constituent des mesures rythmiques *stricto sensu* sont la régularité des mouvements oro-faciaux (*e.g.*, Konczak *et al.*, 1997) et les intervalles inter-syllabes (*e.g.*, Skodda, 2010a) sur les tâches de diadococinésies. Mais les autres types de variables sont pertinents et pris en compte dans un contexte – la production de parole – où la structure et la régularité des événements temporels peuvent être particulièrement complexes (Jadoul *et al.*, 2016, Kotz & Schwartze, 2016). Ces variables pertinentes à intégrer dans des tâches de production de parole sont le plus souvent le débit de parole (nombre de mots par minute, *e.g.*, Ash *et al.*, 2017), et la durée des pauses entre les productions (*e.g.*, Ash *et al.*, 2012).

Sur les 35 expériences de cette liste, 4 d'entre elles n'utilisent pas de mesure temporelle : ce sont principalement les études de neuro-imagerie. Sur les 31 études utilisant des variables temporelles, 28 d'entre elles (90 %) révèlent que les sujets porteurs de la MP manifestent au moins un déficit temporel quel qu'il soit comparativement aux sujets sains contrôles (**Figure 2.9**). Parmi ces 28 expériences, 10 (35 %) rapportent des déficiets rythmiques *stricto sensu*.



**Figure 2.9.** Pourcentages d'expériences avec ou sans mesures temporelles (partie de gauche), et pourcentages d'expériences montrant des déficits temporels ou non parmi l'ensemble des études avec mesures temporelles (partie de droite).

Au regard des résultats obtenus, des déficits temporels sont donc majoritairement rapportés dans le domaine oro-facial et de la production de la parole. Une analyse supplémentaire montre que c'est le débit de parole qui est le plus souvent altéré : les sujets parkinsoniens ont un débit plus faible que leurs homologues sains. En second lieu, c'est l'altération des variables relatives aux pauses qui est souvent rapportée. Enfin, les déficits rythmiques stricto sensu sont les moins représentés dans cette liste d'expériences. (**Figure 2.10**). Cela s'explique probablement par le fait que peu d'études utilisent de véritables variables rythmiques, comme c'est le cas sur les tâches de diadococinésies. Notons que lorsque sont prises en compte uniquement les études portant justement sur les diadococinésies orales ( $n = 8$ ), 5 études (62 %) rapportent des déficits rythmiques à proprement parler.

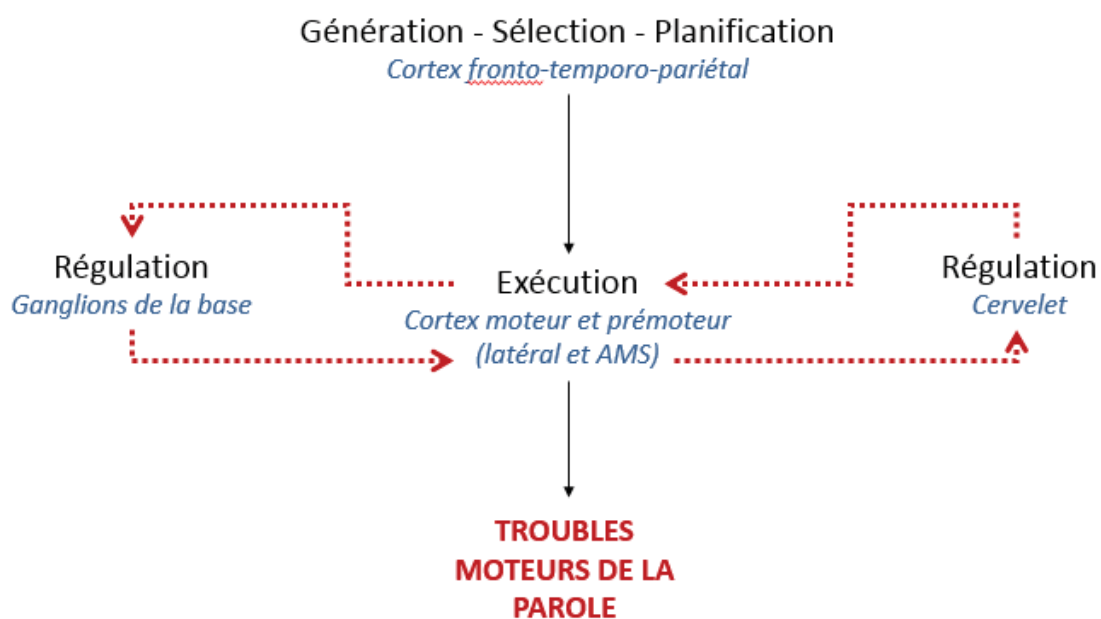


**Figure 2.10.** Pourcentages d'études en fonction de la variable temporelle altérée (sur l'ensemble des études montrant au moins une mesure temporelle significativement différente chez les patients parkinsoniens comparativement aux sujets contrôles,  $n = 31$ ). \*NB : le cumul total des pourcentages dépasse 100 %, plusieurs variables temporelles atypiques pouvant être mises en évidence dans une même étude selon les tâches et les conditions.

Au niveau des particularités cérébrales des sujets parkinsoniens, l'activité des zones et structures habituellement impliquées dans des tâches rythmiques diffère de celle de sujets contrôles : ganglions de la base, aires motrices, mais aussi aires frontales et pré-frontales (e.g., Arnold *et al.*, 2014 ; Pinto, Thobois, *et al.*, 2004, 2011), mais également des aires et structures non spécifiques au traitement du rythme (cortex auditif, pariétal, gyrus frontal, cortex oro-facial, noyaux caudés, etc., e.g., Rektorova *et al.*, 2007, 2012). Il apparaît donc que les dysfonctionnements cérébraux semblent plus étendus que pour les déficits rythmiques des membres supérieurs.

Pour résumer, les individus porteurs de la MP montrent de manière consistante des déficits temporels sur des tâches de production de parole ou de coordinations oro-faciales (avec notamment des déficits rythmiques stricto sensu dans 62 % d'études utilisant des diadococinésies), mais également dans des tâches de production de parole, quelle que soit le statut des patients (médicamentés ou non).

Historiquement, des troubles du rythme survenant dans la production de la parole du patient parkinsonien ont été décrits depuis les travaux princeps de Darley et collaborateurs à partir de tâche de perception et parole (Darley *et al.*, 1969a ; 1969b ; 1975). Ces auteurs ont contribué à considérer les dysfonctionnements de la parole dans la MP – regroupés sous la terminologie *dysarthrie hypokinétique* – comme des troubles de la réalisation et/ou de la coordination motrice pneumo-laryngo-articulatoire. Dans ce cadre, les déficits rythmiques observés lors d’une tâche de parole ou de coordination oro-faciale résulteraient directement de dysfonctionnements des boucles de régulation motrice impliquant les ganglions de la base et le cervelet (**Figure 2.11**).



**Figure 2.11.** Déficiences des boucles de régulation motrices dans la production de la parole chez le patient parkinsonien. Les structures cérébrales classiquement impliquées dans les productions rythmiques – ganglions de la base et cervelet – sont suspectées de contribuer directement aux troubles moteurs dans le cas de la dysarthrie hypokinétique. AMS : aire motrice supplémentaire. D’après Pinto & Rolland-Monnoury, 2016.

**Tableau 2.3.** Détails et résultats des études portant sur la production de parole ou les coordinations oro-f

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPD score (III)
Arnold <i>et al.</i> , 2014	Speech production from read sentences	Visual	-	20/20	63.9 (6.6)/ 64.2 (5.4)	52-70/ 51-71	5.8 (3.4)	1-2	26.1
Ash <i>et al.</i> , 2017	Monologue productions	-	-	23/20	60.4 (8.5)/ 60.0 (7.4)	n.r	8.5 (6.0)	Mean : 2.9 (0.7)	24.4 (11.0)
Ash <i>et al.</i> , 2012	Monologue production	-	-	21/16	71.6 (7.8)/ 68.6 (6.8)	n.r	6.0 (3.1)	Mean : 2.2 (0.6)	21.7
Brabo <i>et al.</i> , 2014	Monologue productions	-	-	30/30	62.4 (6.9)/ 62.2 (7.1)	50-75/n.r	9.9 (4.4)	2-3	n.r

**Tableau 2.3.** Détails et résultats des études portant sur la production de parole ou les coordinations oro-f

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPD score (III)
Caekbeke <i>et al.</i> , 1991	Monologue productions	-	-	21/14	62.2 (7.5)/ 60.9 (9.4)	n.r	5.5 (n.r)	2-4	n.r
Caliguri, 1989	Oral diadochokinesis at spontaneous and progressive faster rates; Sentences reproduction	-	-	12/10	63.4 (5.4)/ 63.5 (n.r)	54-72/n.r	11.4 (6.6)	1-4	n.r
Cantinaux <i>et al.</i> , 2010	Spontaneous, fast and slow reading sentences	Visual	-	11/11	64.5 (5.0)/ 66.3 (n.r)	n.r	13.0 (4.0)	n.r	37.0 (17.0)
Delval <i>et al.</i> , 2016	Anti-phase paced tapping	Auditory	142 to 1000	30/30	61.1 (8.1)/n.r	n.r	2.8 (1.8)	1-2	20.7 (8.43)

**Tableau 2.3.** Détails et résultats des études portant sur la production de parole ou les coordinations oro-f

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPD score (III)
Galaz <i>et al.</i> , 2016	Speech production from reading text; Rhythmic text recitation	Visual	-	98/51	67.5 (8.2)/63.9 (9.2)	n.r	7.8 (4.4)	n.r	24.9 (11.9)
Goberman & Blomgren, 2003	Speech production from reading text; Monologue production	Visual	-	9/8	69.0/69.0	57-84/51-86	11.0 (n.r)	n.r	n.r
Gurd <i>et al.</i> , 1998	Oral diadochokinesis	-	-	6/5	n.r	n.r	n.r	n.r	n.r
Harris <i>et al.</i> , 2016	Monologue productions; Singing productions	-	-	15/15	65.01 (7.9)/65.0 (8.0)	50-78	7.3 (3.4)	1-3	n.r
Huh <i>et al.</i> , 2015	Speech production from read sentences	Visual	-	29/37	65.0 (8.0)/63.7 (8.3)	40-80	2.1 (1.1)	1-3	18.7

**Tableau 2.3.** Détails et résultats des études portant sur la production de parole ou les coordinations oro-f

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPD score (III)
Juste & de Andrade, 2017	Speech production from reading text; Monologue production	Visual	-	20/20	64.3 (n.r)/ 64.7 (n.r)	41-89/ 41-89	n.r	1-4	n.r
Konczak <i>et al.</i> , 1997	Oral diadochokinesis at spontaneous and fast rates; Paced oral diadochokinesis	Auditory	166; 200; 250; 285; 333; 400	12/12	65.0 (9.2)/ 65.3 (11.5)	48-75/ 45-80	7.2 (6.6)	1-4	n.r
Kuo & Tjaden, 2016	Speech production from reading text	Visual	-	12/14	63.0 (12.0)/ 55.0 (15.0)	42-81/ 20-77	n.r	n.r	n.r
Logigian <i>et al.</i> , 1991	Oral diadochokinesis	Production	158 to 833	7/11	Medians : 56/47	27-61/ 22-67	n.r	n.r	n.r



**Tableau 2.3.** Détails et résultats des études portant sur la production de parole ou les coordinations oro-f

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPD score (III)
Ma <i>et al.</i> , 2015	Speech production from reading sentences and text; Monologue production	Visual	-	38/12	66.1 (9.3)/ 65.8 (n.r)	44-79/ 59-75	7.7 (5.4)	1-4	14.8
Martinez-Sanchez <i>et al.</i> , 2016	Speech production from reading text	Visual	-	39/45	69.5 (9.0)/ 71.9 (10.2)	n.r	5.3 (4.3)	Mean : 2.1 (0.5)	24.9
Moreau <i>et al.</i> , 2007	Paced oral diadochokinesis	Auditory	166; 200; 222; 250; 285; 333; 400; 500; 666	40/20	61.7 (n.r)/ 66.5 (n.r)	n.r	12.0 (n.r)	Mean : 2.9	33.9
Pinto <i>et al.</i> , 2011	Paced words production sequence; Paced words sequence and hand movements combined task	Audio-visual	2000	9/15	59.0 (9.0)/ 55.0 (11.0)	42-68/ 37-75	14.0 (7.0)	n.r	33.0 (13.0)

**Tableau 2.3.** Détails et résultats des études portant sur la production de parole ou les coordinations oro-f

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPD score (III)
Pinto <i>et al.</i> , 2004b	Speech production; Covert speech production	-	-	10/10	53.7 (4.7)/ 53.6 (5.3)	n.r	16.8 (3.3)	n.r	46.0 (11.0)

**Tableau 2.3.** Détails et résultats des études portant sur la production de parole ou les coordinations oro-f

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPDRS score (III)
Rektorova <i>et al.</i> , 2007	Speech production from reading sentences	Visual	-	9/8	66.0 (11.6)/ 62.2 (12.3)	n.r	3.4 (1.7)	1-2.5	17.8
Rektorova <i>et al.</i> , 2012	Speech production from reading sentences	Visual	-	9/8	66.0 (11.6)/ 62.2 (12.3)	n.r	3.4 (1.7)	1-2.5	17.8
Rusz <i>et al.</i> , 2011	Oral diadochokinesis; Speech production from sentences and reading text; Rhythmic text reproduction; Monologue production	Visual	-	23/23	61.7 (12.6)/ 58.1 (12.9)	34-83/ 36-80	2.5 (1.8)	1-2	17.5

**Tableau 2.3.** Détails et résultats des études portant sur la production de parole ou les coordinations oro-f

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPDRS score (III)
Schmitz-Hübsch <i>et al.</i> , 2012	Oral diadochokinesis	-	-	42/43	58.6 (8.3)/56.2 (12.4)	n.r	5.1 (4.8)	1-2.5	21.8
Skodda & Schlegel, 2008	Speech production from reading sentences	Visual	-	121/55	67.2 (n.r)/64.8 (n.r)	43-82/50-79	6.4 (n.r)	n.r	22.2
Skodda <i>et al.</i> , 2010a)	Oral diadochokinesis	-	-	73/43	66.1 (n.r)/68.0 (n.r)	43-83/47-80	6.7 (n.r)	1.5-4	22.5
Skodda <i>et al.</i> , 2010b)	Speech production from reading sentences; Monologue production	Visual	-	23/24	63.9 (n.r)/66.7 (n.r)	42-78/52-76	2.4 (1.5)	1.5-2.5	32.6 (12.6)
Skodda <i>et al.</i> , 2011	Speech production from reading sentences	Visual	-	169/64	67.1 (n.r)/65.0 (n.r)	43-84/43-80	6.8 (n.r)	1.5-5	22.2
Späth <i>et al.</i> , 2016	Speech rhythm detection; Speech production from heard sentences	Auditory	Variable	10/10	67.0 (9.4)/68.0 (11.2)	n.r	9.4 (5.3)	2-3	28.9 (12.6)

**Tableau 2.3.** Détails et résultats des études portant sur la production de parole ou les coordinations oro-f

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPDRS score (III)
Tjaden & Wilding, 2011	Speech production from reading text at spontaneous and slow rates	Visual	-	11/14	61.0 (11.0)/ 54.0 (14.0)	42-74/ 20-72	7.6 (4.9)	n.r	n.r
Walsh & Smith, 2011	Speech production from reading sentences	Visual	-	16/16	73.4 (5.2)/ 73.0 (n.r)	62-82/ 63-80	6.4 (3.1)	n.r	n.r
Walsh & Smith, 2012	Speech production from reading sentences	Visual	-	16/16	73.4 (5.2)/ 73.0 (n.r)	62-82/ 63-80	6.4 (3.1)	n.r	n.r
Withfield <i>et al.</i> , 2017	Speech production from reading sentences	Visual	-	21/19	67.3 (9.1)/ 61.2 (9.4)	52-84/n.r	8.8 (7.6)	1-3	*29.0 (13.5)

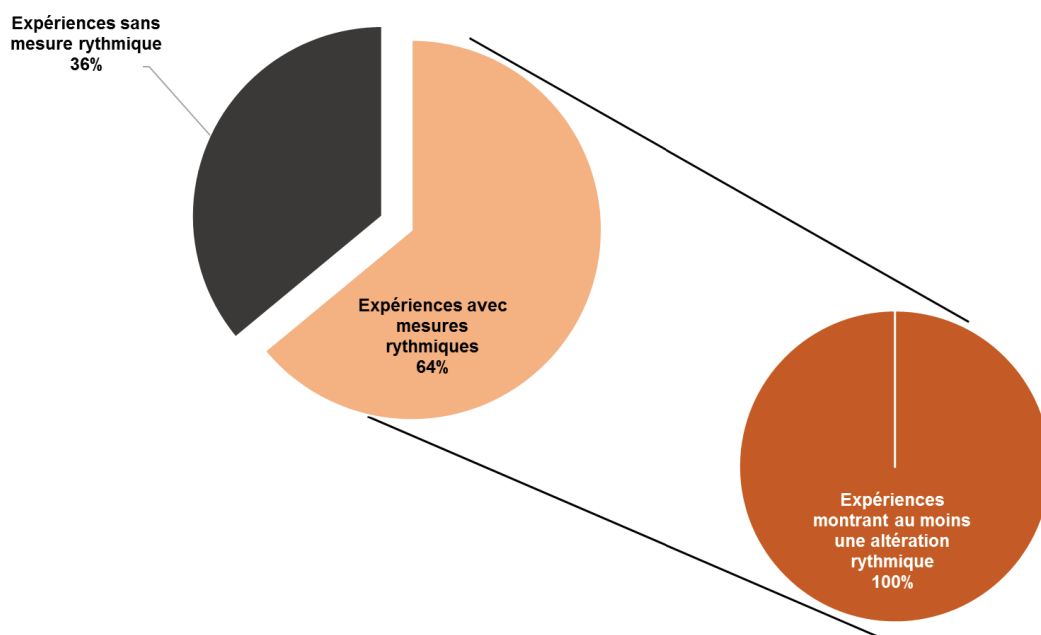
*BOLD*: blood oxygen level-dependent; *Cont.*: control subjects; *DLPFC*: dorso-lateral pre-frontal cortex; *FOG*: freezing of stimulus interval; *n.s.*: not significant; *n.r.*: not reported; *PET*: positron emission tomography; *PD*: Parkinson's disease; *UPDRS*: UPDRS total score.

### 2.2.2 Déficits rythmiques dans le domaine de la marche

Les études relatives aux paramètres spatio-temporels de la marche sont listées dans le **Tableau 2.4**. Les conditions utilisées sont le plus souvent la marche indicée rythmiquement ou non, et plusieurs études utilisent un indiçage individualisé en fonction des caractéristiques initiales de marche de chaque participant (*e.g.*, Arias & Cudeiro, 2008). Les variables qui constituent des mesures rythmiques stricto sensu sont notamment la variabilité du temps de pas, d'enjambée, ou de double appui (*e.g.*, Almeida *et al.*, 2017 ; Frenkel-Toledo *et al.*, 2005 ; Hausdorff *et al.*, 1998). D'autres paramètres spatio-temporels sont aussi rapportés (*e.g.*, cadence, vitesse de marche, etc.) puisque plusieurs d'entre eux sont corrélés aux variables rythmiques et donnent donc des indices sur d'éventuelles difficultés de régulation temporelle du mouvement (*e.g.*, Hausdorff *et al.*, 2003).

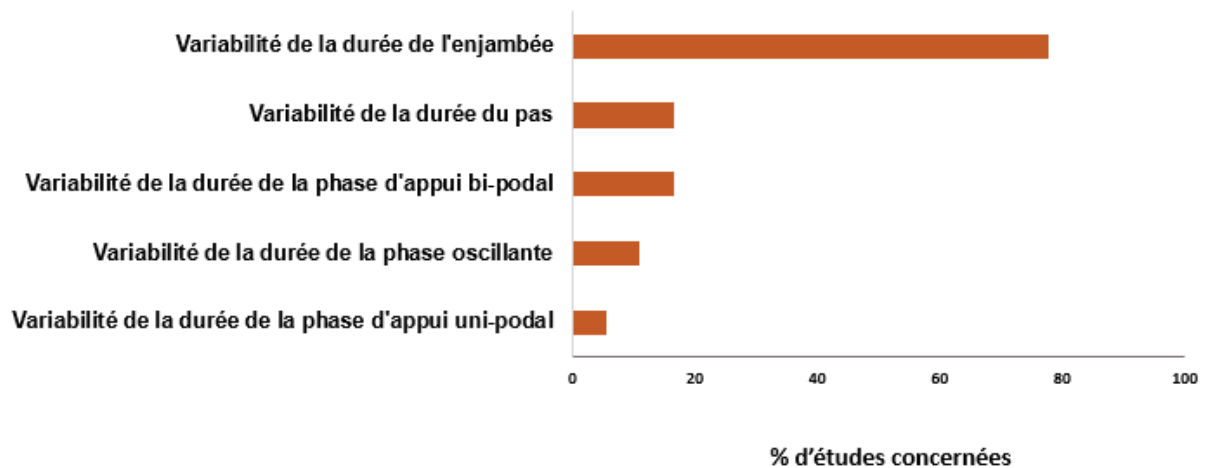
Plusieurs expériences listées dans cette section concernent des sujets parkinsoniens qui manifestent des épisodes de FOG ou de festination. Les phénomènes de FOG et de festination induisent par essence des dysfonctionnements dans la régularité temporelle de la marche (Delval *et al.*, 2016, ; Gilat *et al.*, 2018 ; Nieuwboer & Giladi, 2013).

Il apparaît que sur les 30 études de cette liste, 11 d'entre elles (36 %) n'utilisent pas de mesure rythmique à proprement parler. Sur les 19 études utilisant des variables rythmiques, toutes (100 %) révèlent que les sujets porteurs de la MP manifestent au moins un déficit rythmique quel qu'il soit comparativement aux sujets sains contrôles (**Figure 2.12**).



*Figure 2.12. Pourcentage d'expériences avec ou sans mesures rythmiques (partie de gauche), et pourcentages d'expériences montrant des déficits rythmiques ou non parmi l'ensemble des études avec mesures rythmiques (partie de droite).*

On constate donc que lorsque les études ont utilisé des variables rythmiques, des déficits sont systématiquement mis en évidence à ce niveau. Une analyse supplémentaire montre que la variable altérée la plus rapportée est la variabilité de la durée de l'enjambée, suivie de la variabilité de la durée du pas, de la phase d'appui bi-podal, de la phase oscillante, et de la phase d'appui uni-podal. (**Figure 2.13**).



**Figure 2.13.** Pourcentage d'études en fonction de la variable rythmique altérée (sur l'ensemble des études montrant au moins une mesure rythmique significativement différente chez les patients parkinsoniens comparativement aux sujets contrôles,  $n = 19$ ). \*NB : le cumul total des pourcentages dépasse 100 %, plusieurs variables rythmiques atypiques pouvant être mises en évidence dans une même étude selon les tâches et les conditions.

Pour résumer, la littérature montre de manière convaincante des déficits spatio-temporels en général lors de la marche, et des altérations rythmiques en particulier, quel que soit le statut des patients sur le plan médicamenteux (en état On ou Off) ou les stades d'évolution de la maladie (*i.e.*, certains déficits sont observés dès le stade I de la maladie sur l'échelle de Yoehn & Yahr).



**Tableau 2.4.** Détails et résultats des études portant sur les paramètres spatio-temporels de la

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPDRS (III)
Almeida <i>et al.</i> , 2007 Experiment 1	Unpaced gait; Paced gait	Auditory	600; 750; 1000	19/30	67.4 (10.1)/ 64.1 (8.5)	n.r	7.8 (2.9)	n.r	28.0
Almeida <i>et al.</i> , 2007 Experiment 2	Unpaced gait; Paced gait	Auditory	600; 750; 1000	24/30	69.7 (7.4)/ 64.1 (8.5)	n.r	8.4 (4.1)	n.r	18.8
Arias & Cudeiro, 2008	Unpaced gait; Individualized paced gait	Auditory; Visual; Auditory-Visual	- 30%, - 20%, $\pm$ 10 % of the preferred cadence; Preferred cadence	25/10	65.9 (7.6)/ 65.7 (7.6)	51-76/n.r	8.9 (6.2)	1-4	*53 (21.1)

**Tableau 2.4. Détails et résultats des études portant sur les paramètres spatio-temporels de la**

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPDRS (III)
Arias & Cudeiro, 2010 Experiment 1	Unpaced gait; Individualized paced gait	Auditory	Preferred cadence, and + 10 % of the preferred cadence	10/10	66.4 (9.5)/70.2 (6.8)	n.r	n.r	n.r	n.r
Arias & Cudeiro, 2010 Experiment 2	Unpaced gait; Individualized paced gait	Auditory	Preferred cadence, and + 10 % of the preferred cadence	9/10	68.2 (8.0)/70.2 (6.8)	n.r	n.r	n.r	n.r
Baker <i>et al.</i> , 2007	Unpaced gait; Individualized paced gait in simple and dual-task condition	Auditory	Preferred cadence, and - 10 % of the preferred cadence	15/12	68.8 (3.3)/71.5 (2.5)	n.r	6.5 (3.2)	2-3	23.4
Baltadjieva <i>et al.</i> , 2006	Unpaced gait	-	-	35/22	59.9 (13.0)/62.1 (11.0)	n.r	n.r	1-2.5	n.r
Benoit <i>et al.</i> , 2014	Unpaced gait before and after a rhythmic training	-	450; 600; 750	15/20	67.2 (7.5)/66.4 (7.8)	n.r/n.r	1.3 (0.5)	1-2	22.5

**Tableau 2.4. Détails et résultats des études portant sur les paramètres spatio-temporels de la**

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean mot UPI score (III)
Bond & Morris, 2000	Unpaced gait; Walking in dual-task condition	-	-	12/12	65.1 (10.3)/ 65.2 (10.4)	39-78/ 39-76	9.4 (6.5)	n.r	n.r
Cantinaux <i>et al.</i> , 2010	Unpaced gait; Fast and slow unpacedgait	-	-	11/11	64.5 (5.0)/ 66.3 (n.r)	n.r	13.0 (4.0)	n.r	37.0 (17.0)
Cochen De Cock <i>et al.</i> , 2018	Unpaced gait; Paced gait	Auditory	+ 10 % of the preferred cadence	39/39	62.0 (10.0)/ 62.0 (10.0)	n.r	8.0 (5.0)	Mean : 2.0 (0.5)	24.3 (13.0)
Dalla Bella <i>et al.</i> , 2017	Unpaced gait; Individualized paced gait	Auditory	± 10 % of the preferred cadence	14/20	66.5 (7.2)/ 66.4 (7.8)	n.r	8.0 (2.8)	0.5-3	22.8 (12.0)
Delval <i>et al.</i> , 2016	Anti-phase paced tapping	Auditory	142 to 1000	30/30	61.1 (8.1)/n.r	n.r	2.8 (1.8)	1-2	20.7 (8.4)

**Tableau 2.4. Détails et résultats des études portant sur les paramètres spatio-temporels de la**

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean mot UPI scor (III)
del Olmo <i>et al.</i> , 2005	Unpaced gait; Unpaced gait with manual task; Fast unpaced gait; Reproduction gait; Paced gait	Auditory	400; 500; 666; 1000	15/15	61.7 (7.2)/ 63.1 (4.2)	50-79/n.r	7.2 (4.3)	1-2.5	*33.0 (13.0)
del Olmo <i>et al.</i> , 2006	Unpaced gait	Production	-	9/5	61.2 (5.2)/ 63.1 (4.2)	53-68/n.r	5.7 (1.9)	1-2.5	*29.0 (9.9)
Dotov <i>et al.</i> , 2017	Unpaced gait; Individualized paced gait	Production	± 10 % of the preferred cadence	19/19	Median : 60.0/60.0	37-78/ 39-79	Median : 6.0 (3-20)	1-3	Med 18.0 (57)
Frenkel-Toledo <i>et al.</i> , 2005	Unpaced gait; Unpaced gait with wheeled walker; Gait on treadmill	-	-	36/30	61.2 (9.0)/ 57.7 (7.0)	n.r	n.r	2-2.5	23.4
Galna <i>et al.</i> , 2015	Unpaced gait	-	-	121/184	60.7 (10.4)/ 69.4 (7.7)	n.r	6.3 (4.6)	1-3	25.5 (10.0)

**Tableau 2.4.** Détails et résultats des études portant sur les paramètres spatio-temporels de la

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mea mot UPI scor (III)
Hausdorff <i>et al.</i> , 1998	Unpaced gait	-	-	15/16	66.8 (10.9)/ 39.3 (18.5)	44-80/ 20-74	n.r	1-4	n.r
Hausdorff <i>et al.</i> , 2000	Unpaced gait	-	-	15/16	66.8 (10.9)/ 39.3 (18.5)	44-80/ 20-74	n.r	1-4	n.r
Hausdorff <i>et al.</i> , 2007	Unpaced gait; Individualized paced gait	Auditory	Preferred cadence, and+ 10 % of the preferred cadence	29/26	67.2 (9.1)/ 64.6 (6.8)	n.r	n.r	2-3	n.r

**Tableau 2.4. Détails et résultats des études portant sur les paramètres spatio-temporels de la**

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPDRS (III)
Hove <i>et al.</i> , 2012	Unpaced gait; Fixed-tempo paced gait; Interactive rhythmic paced gait	Auditory	Fluctuating, based on subject's own walking tempo	20/16	69.2 (7.7)/ 24.7 (2.7)	n.r	3.6 (n.r)	2-3	n.r
Lewis <i>et al.</i> , 2000	Unpaced gait; Paced gait	Visual	-	14/14	71.3 (7.6)/ 70.5 (6.5)	58-84/ 57-80	9.1 (5.7)	1-4	n.r
Lowry <i>et al.</i> , 2009	Unpaced gait	-	-	11/11	67.9 (7.6)/ 68.9 (8.8)	57-81/n.r	5.1 (4.0)	1-3	n.r
Mc Intosh <i>et al.</i> , 1997	Unpaced gait; Individualized paced gait	Auditory	Fluctuating, based on subject's own walking tempo; + 10 % of the	21/10	71.0 (4.0)/ 72.0, (5.0)	n.r	7.9 (n.r)	2-4	n.r

**Tableau 2.4. Détails et résultats des études portant sur les paramètres spatio-temporels de la**

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mea mot UPI scor (III)
			preferred cadence						
Miller <i>et al.</i> , 1996	Unpaced gait	-	-	19/18	71.0 (8.0)/ 68.0 (7.0)	50-83/ 60-79	7.2 (4.0)	2-3	n.r
Nieuwboer <i>et al.</i> , 2009	Unpaced and paced single and dual-task gait tasks	-	-	20/5	66.0 (n.r)/n.r	59-74/ 58-75	9.0 (n.r)	2-4	31 (
Ota <i>et al.</i> , 2014	Unpaced gait	-	-	45/17	69.8 (8.2)/ 70.2 (2.8)	n.r	4.7 (3.9)	1-3	n.r
Ren <i>et al.</i> , 2016	Unpaced gait	-	-	15/16	66.8 (10.9)/ 39.3 (18.5)	n.r	n.r	≥ 3 for 9 patients	n.r
Wu <i>et al.</i> , 2010	Unpaced gait	-	-	15/16	66.8 (10.9)/ 39.3 (18.5)	44-80/ 20-74	n.r	1.5-4	n.r

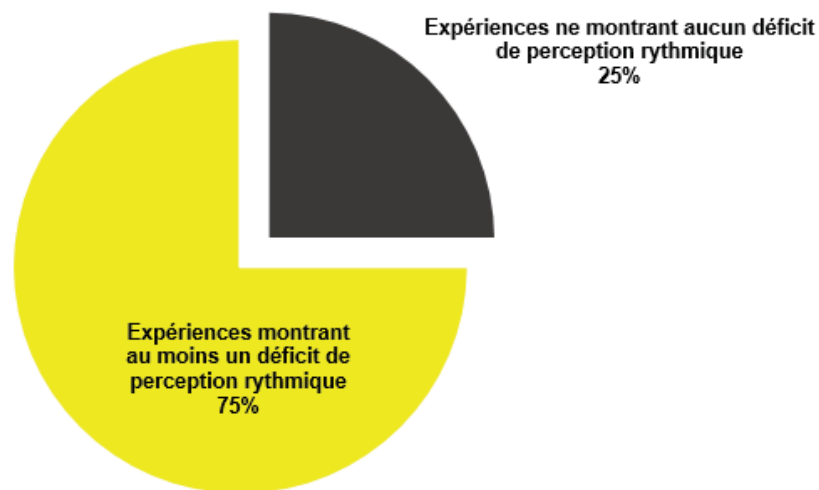
Cont.: control subjects; FOG: freezing of gait; ISI: inter-stimulus interval; n.s.: not significant; n.r: not reported; PD: Parkinson disease scale.

\*: UPDRS total score.

### 2.2.3 Déficits rythmiques dans le domaine du traitement perceptif

Les études relatives aux capacités de perception de rythme sont listées dans le **Tableau 2.5**. Les paradigmes utilisés sont le plus souvent la discrimination de rythmes (*i.e.*, juger si deux séquences rythmiques présentées successivement sont identiques ou pas), détection d'anisochronie, c'est-à-dire le fait de juger si une séquence rythmique est régulière ou non (*e.g.*, Benoit *et al.*, 2014), et le test d'alignement de rythmes, dans lequel les participants doivent juger si deux séquences rythmiques superposées sont alignés ou pas (*e.g.*, Cameron *et al.*, 2016).

Sur les 8 études de cette liste, 6 (75 %) montrent que les sujets porteurs de la MP manifestent au moins un déficit de perception rythmique et/ou d'anomalie cérébrales fonctionnelles sur des tâches de perception de rythme (**Figure 2.14**).

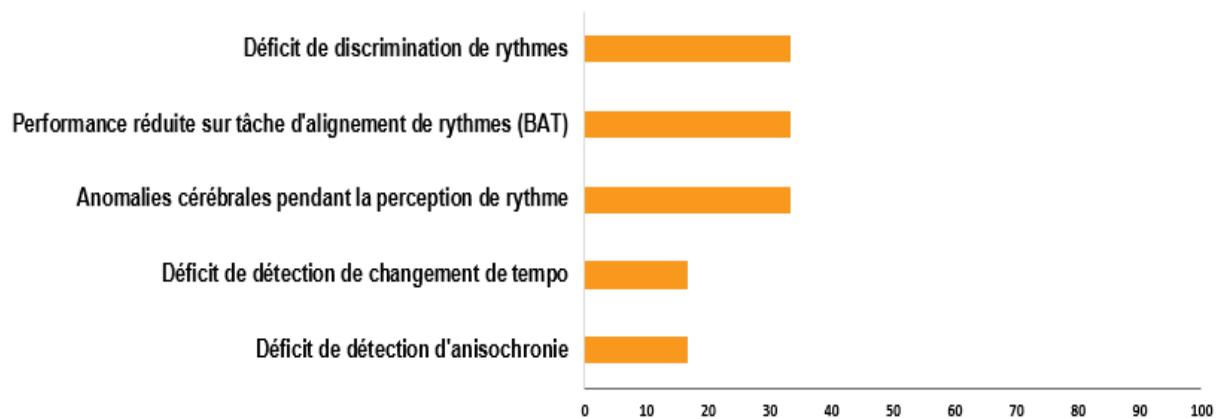


**Figure 2.14.** Pourcentage d'expériences montrant des déficits rythmiques ou non dans le domaine perceptif.

Une analyse détaillée montre que les domaines déficitaires les plus souvent mis en évidence sont le déficit de discrimination de rythme, les déficits sur les tâches d'alignement de rythmes, et les anomalies cérébrales durant la perception de rythme



(Figure 2.15). Ces anomalies cérébrales regardent principalement les ondes cérébrales beta (Gulberti *et al.*, 2015) et la synchronisation des oscillations corticales avec les stimuli rythmiques (te Woerd *et al.*, 2015).



**Figure 2.15.** Pourcentage d'études en fonction du déficit retrouvé sur des tâches de perception de rythme (sur l'ensemble des études montrant au moins une mesure significativement différente chez les patients parkinsoniens comparativement aux sujets contrôles,  $n = 6$ ). \*NB : le cumul total des pourcentages dépasse 100 %, plusieurs variables atypiques pouvant être mises en évidence dans une même étude selon les tâches et les conditions. BAT : beat alignment test.

Pour résumer, et tout comme pour les domaines manuel, oro-facial, et de la marche, la littérature indique que les sujets souffrant de MP manifestent des déficits sur des tâches de perception de rythme. Il semble par ailleurs que la médication puisse améliorer les performances sur certaines tâches (*e.g.*, Cameron *et al.*, 2016).

**Tableau 2.5. Détails et résultats des études portant sur les capacités perceptives rythmiques**

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean UPD score (III)
Benoit <i>et al.</i> , 2014	Anisochrony detection; Beats alignment; Detection of tempo change	Auditory	450; 600; 750	15/20	67.2 (7.5)/ 66.4 (7.8)	49-80/n.r	7.9 (2.7)	1-3	37.7 (18.8)
Cameron <i>et al.</i> , 2016	Rhythm discrimination; Beats alignment	Auditory	200 up to 1068	72/70	66.8 (9.4)/ 67.6 (9.0)	n.r	n.r	n.r	n.r
Cochon De Cock <i>et al.</i> , 2018	Beats alignment	-	-	39/39	62.0 (10.0)/ 62.0 (10.0)	n.r	8.0 (5.0)	Mean : 2.0 (0.5)	24.3 (13.2)
Geiser & Kaelin-Lang, 2011	Rhythm discrimination	Auditory	166; 375; 750	9/9	65.9 (10.6)/ 59.8 (11.7)	n.r	n.r	1-2	≥30
Grahn & Brett, 2009	Rhythm discrimination	Auditory	220 to 880	15/15	67.0 (8.5)/ 57.0 (8.7)	57-80/ 45-79	8.0 (6.0)	1-2	*30 (12.5)
Guelhl <i>et al.</i> , 2008	Anisochrony detection	Auditory	50	18/24	56.9 (8.1)/ 56.2 (7.4)	38-70/n.r	15.4 (4.6)	n.r	*40.6 (13.4)

**Tableau 2.5. Détails et résultats des études portant sur les capacités perceptives rythmiques**

Study	Paradigm	Stimuli modality	Duration of ISI (ms)	N PD/Cont.	Mean age (SD) PD/Cont.	Range PD/Cont.	Mean disease duration (SD)	Hoehn & Yahr stage	Mean motor UPDRS score (III)
Gulberti <i>et al.</i> , 2015	Rhythm perception	Auditory	166; 181; 200; 222; 250; 285; 333; 400; 500; 666; 1000	12/12	61.0 (5.9)/ 65.0 (8.0)	54-69/n.r	13.0 (3.9)	2-3	32.1 (11.9)
te Woerd <i>et al.</i> , 2015	Rhythm discrimination	Visual	1500	15/15	61.0 (5.0)/ 61.0 (5.0)	n.r	n.r	n.r	28.0

Cont.: control subjects; ISI: inter-stimulus interval; n.s: not significant; n.r: not reported; PD: Parkinson's disease; UPDRS: U  
\*: UPDRS total score.

## *Résumé du chapitre 2*

Les patients avec MP actualisent un large panel de symptômes qui s'étalent de la sphère végétative jusqu'aux domaines psycho-comportemental et psychosocial.

Parmi l'ensemble des symptômes, des déficits rythmiques sont mis en évidence de manière consistante dans la littérature. Ces déficits rythmiques concernent différents effecteurs : membre supérieur, productions oro-faciales, et membre inférieur lors de la marche. Néanmoins, ces altérations rythmiques ne se cantonnent pas aux productions motrices, puisque la littérature indique par ailleurs que le traitement du rythme (*i.e.*, la perception du rythme) est altéré dans la MP.

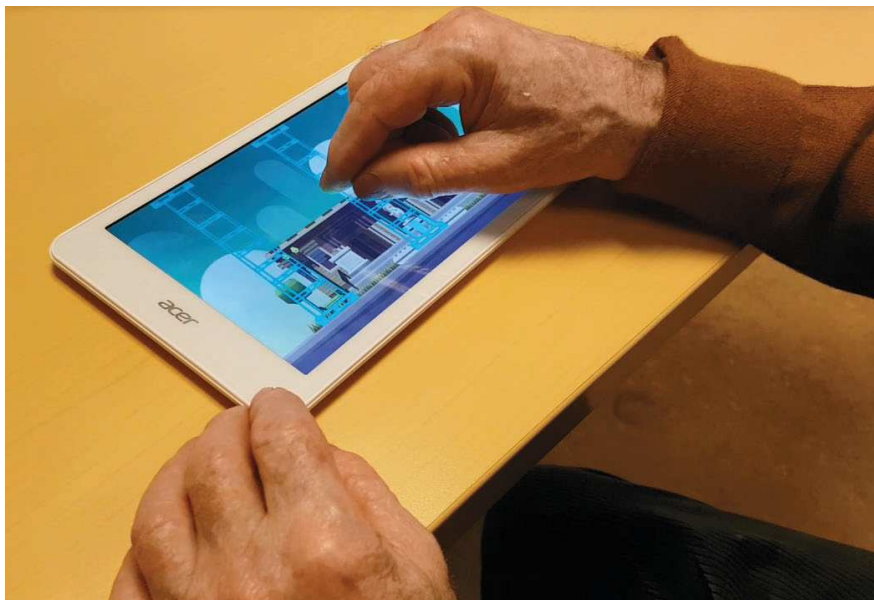
Les questions qui se posent à ce stade sont de savoir *i)* s'il existe un lien entre les différents déficits rythmiques chez les patients parkinsoniens, et *ii)* si ces déficits rythmiques pourraient être imputables à un dysfonctionnement d'un même mécanisme central sur le plan cérébral.

La section suivante a pour objectif de fournir des éléments de réponse à ces deux questions.



# Chapitre 3 – L’hypothèse d’une dysrythmie généralisée : étude corrélacionnelle et évaluation des effets d’un entraînement rythmique

---



*Patient pratiquant le jeu sérieux Rhythm Workers*

### 3.1 L'hypothèse d'une dysrythmie généralisée

Face à l'ensemble des déficits rythmiques qui rassemblent plusieurs effecteurs et recouvrent plusieurs domaines (*i.e.*, moteur, perceptif) dans la MP, l'identification d'une cause commune est actuellement explorée (*e.g.*, Skodda *et al.*, 2010). L'hypothèse d'une dysrythmie généralisée (*general dysrhythmia hypothesis*, GDH) a ainsi été proposée à l'aube des années 2010 (Skodda *et al.*, 2010 ; Tolleson *et al.*, 2015). D'autres indices issues de la littérature relevant du FOG et du phénomène de festination avaient laissé penser que les capacités rythmiques de différents effecteurs pouvaient partager des mécanismes communs. Moreau *et al.* (2007) ont notamment montré que les épisodes de festination observés sur une tâche de coordination oro-faciale étaient liés au FOG et aux épisodes de festination impliquant le membre supérieur. Dans le même ordre d'idée, Cantiniaux et collaborateurs (2010) ont montré une association étroite entre paramètres temporels de la marche et de la parole. Tolleson et collaborateurs (2015) ont, de leur côté, mis en évidence le fait que les patients avec FOG avaient plus de difficulté à générer de manière interne des mouvements rythmiques du membre supérieur comparativement à des sujets parkinsoniens qui n'étaient pas *freezers*.

Sur la base de ces études, la GDH semble donc crédible de premier abord. Néanmoins, cette hypothèse repose sur de rares études qui se sont le plus souvent focalisées sur deux effecteurs au maximum (*e.g.*, membre supérieur, et coordination oro-faciale, ou membre supérieur et paramètres de la marche). De plus, sur le plan méthodologique, les variables retenues dans les études citées ne sont pas toujours en lien avec les capacités rythmiques *per se*, et aucune n'a investigué les corrélations directes – réalisées sur la base d'analyses corrélationnelles ou de modèles de régression – entre productions rythmiques motrices et capacités rythmiques perceptives. Ces limites repérées dans la littérature existante ont guidé les choix méthodologiques de notre premier étude (**Article 1**), dont les objectifs étaient d'identifier *i*) les liens directs susceptibles d'être observés dans trois domaines moteurs distincts (rythmicités oro-faciale, manuelle, et de la marche), et *ii*) les liens existant entre chacun de ces trois domaines moteurs et les capacités rythmiques perceptives. En somme, nous avons voulu tester plus directement la véracité de la GDH. L'étude que nous avons menée (**Article 1**) comprend 22 patients souffrant de MP (âge moyen : 69.5 ans  $\pm$  5.4), recrutés au sein du service

de gérontologie du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. Chaque patient a bénéficié d'une évaluation neurologique auprès d'un neurologue spécialisé dans les troubles du mouvement, ainsi que d'une évaluation neuropsychologique, avant d'être testé à l'aide de tâches classiquement utilisées dans le domaine rythmique : tâche de diadococinésie oro-faciale, test d'évaluation des paramètres spatio-temporels de la marche, tâche de *tapping* digital avec ou sans indiçage auditif et enfin, tâche de perception de rythmes (issues de la *Battery for the Assessment of Auditory and Sensorimotor Timing Abilities* – BAASTA – Dalla Bella, Farrugia *et al.*, 2017). Tous les patients bénéficiaient de leurs traitements médicamenteux habituels, étaient stables depuis au moins quatre semaines avant l'expérimentation, et se situaient au stade 2 ou 3 de l'échelle de Hoehn & Yahr (*i.e.*, MP bilatérale). La variabilité des productions rythmiques a été prise en compte, conformément aux données descriptives issues de notre revue de littérature initiale qui montrait qu'un des paramètres temporels les plus invalidants dans la MP était la variabilité rythmique (voir section 2.2). Les liens entre les trois domaines moteurs ont été analysés avec des tests de corrélation, et des modèles de régression ont été utilisés pour prédire la sévérité des troubles rythmiques sur la base des capacités rythmiques perceptives. Les résultats ont montré que les trois domaines moteurs rythmiques étaient étroitement liés (corrélations positives significatives de .50 à .55), qui suggèrent que plus la variabilité rythmique est grande dans un domaine de coordination, plus elle l'est également dans les autres domaines. De manière très importante, les modèles de régression ont montré que la qualité des capacités rythmiques perceptives permettait de prédire l'importance de la variabilité motrice : moins les patients étaient performants sur la tâche de perception de rythmes, plus ils étaient variables sur les tâches de production motrice. Ces résultats restaient inchangés lorsqu'étaient prise en compte la sévérité des symptômes moteurs (évalués à l'aide de la partie III de l'échelle MDS-UPDRS), excepté pour la marche, où le score MDS-UPDRS contribuait significativement au modèle de régression. Considérées dans leur ensemble, ces données vont dans le sens d'une source commune aux différents troubles rythmiques observés dans la MP. Le dysfonctionnement d'un mécanisme central dédié au traitement rythmique, incarné par les capacités rythmiques perceptives, semble un candidat crédible pour rendre compte – au moins partiellement – des déficits moteurs rythmiques caractéristiques de la MP. **Cette étude accredit donc la GDH, en montrant pour la toute première fois les liens régissant trois domaines de production rythmiques et un domaine rythmique perceptif.**



## 3.2 Article 1

*Heightened orofacial, manual, and gait variability in Parkinson's disease results from a general rhythmic impairment*

Frédéric Puyjarinet, Valentin Bégel, Christian Gény, Valérie Driss, Marie-Charlotte Cuartero, Sonja Kotz, Serge Pinto, & Simone Dalla Bella (2019).

npj Parkinson's disease

## ARTICLE OPEN

# Heightened orofacial, manual, and gait variability in Parkinson's disease results from a general rhythmic impairment

Frédéric Puyjarinet<sup>1</sup>, Valentin Bégel<sup>2</sup>, Christian Gény<sup>3</sup>, Valérie Driss<sup>4</sup>, Marie-Charlotte Cuartero<sup>5</sup>, Sonja A. Kotz<sup>6</sup>, Serge Pinto<sup>5</sup> and Simone Dalla Bella<sup>1,7,8,9</sup>

Individuals with Parkinson's disease (PD) experience rhythm disorders in a number of motor tasks, such as (i) oral diadochokinesis, (ii) finger tapping, and (iii) gait. These common motor deficits may be signs of "general dysrhythmia", a central disorder spanning across effectors and tasks, and potentially sharing the same neural substrate. However, to date, little is known about the relationship between rhythm impairments across domains and effectors. To test this hypothesis, we assessed whether rhythmic disturbances in three different domains (i.e., orofacial, manual, and gait) can be related in PD. Moreover, we investigated whether rhythmic motor performance across these domains can be predicted by rhythm perception, a measure of central rhythmic processing not confounded with motor output. Twenty-two PD patients (mean age: 69.5 ± 5.44) participated in the study. They underwent neurological and neuropsychological assessments, and they performed three rhythmic motor tasks. For oral diadochokinesis, participants had to repeatedly produce a trisyllable pseudoword. For gait, they walked along a computerized walkway. For the manual task, patients had to repeatedly produce finger taps. The first two rhythmic motor tasks were unpaced, and the manual tapping task was performed both without a pacing stimulus and musically paced. Rhythm perception was also tested. We observed that rhythmic variability of motor performances (inter-syllable, inter-tap, and inter-stride time error) was related between the three functions. Moreover, rhythmic performance was predicted by rhythm perception abilities, as demonstrated with a logistic regression model. Hence, rhythm impairments in different motor domains are found to be related in PD and may be underpinned by a common impaired central rhythm mechanism, revealed by a deficit in rhythm perception. These results may provide a novel perspective on how interpret the effects of rhythm-based interventions in PD, within and across motor domains.

npj Parkinson's Disease \_\_\_\_\_; <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0092-6>

## INTRODUCTION

Among the symptoms of idiopathic Parkinson's disease (PD), patients often experience a poor appraisal of rhythmic events. When patients are asked to move spontaneously or to the beat of an auditory stimulus (e.g., a metronome or music), timing deficits are found consistently in tasks such as manual tapping.<sup>1</sup> These rhythmic abilities are known to engage subcortico-cortical networks involving the basal ganglia and the cerebellum,<sup>1–3</sup> some of which are affected in the progression of the disease. Rhythmic disorders in PD are found in other motor abilities, such as orofacial rhythmic coordination (e.g., oral diadochokinesis tasks), where patients have difficulties in keeping a steady—isochronous—oral rhythm,<sup>4</sup> or gait, typically showing altered stride timing.<sup>5</sup> Rhythmic disorders in PD manifest also in perceptual tasks, in the absence of motor output, such as extracting the beat from a musical sequence.<sup>6,7</sup> Altogether, these findings point towards a general

rhythm disorder, so-called "general dysrhythmia", putatively linked to the malfunctioning of a neural circuitry devoted to rhythm processing, which might characterize PD and manifest across different effectors.<sup>8</sup>

This hypothesis entails that rhythmic impairments across these domains should be correlated. Moreover, poor performance across rhythmic motor tasks should be accounted for by rhythmic non-motor tasks. Indeed performing a beat perception task recruits similar subcortico-cortical rhythm structures<sup>6</sup> as motor tasks. Evidence is scant on the relations between the three aforementioned motor domains and to date, studies have investigated only one or two effectors<sup>8</sup> at the same time in the same patients. Moreover, in none of these studies was rhythm assessed in a non-motor task. The above-mentioned hypothesis of general dysrhythmia is appealing as it would provide a parsimonious account of a number of rhythm disorders in PD. In fact, regarding rhythm-

<sup>1</sup>EuroMov Laboratory, University of Montpellier, 700 Avenue du Pic Saint Loup, 34090 Montpellier, France; <sup>2</sup>Charles-de-Gaulle University, Lille 3, 42 Rue Paul Duez, 59 000 Lille, France; <sup>3</sup>Neurology Department, CHRU of Montpellier, 80 Avenue Augustin Fliche, 34000 Montpellier, France; <sup>4</sup>Investigation Clinic Center, CHRU of Montpellier, 80 Avenue Augustin Fliche, 34000 Montpellier, France; <sup>5</sup>Aix Marseille Univ, CNRS, LPL, Aix-en-Provence, France; <sup>6</sup>Department of Neuropsychology and Psychopharmacology, University of Maastricht, Universiteitssingel, 406200 MD, Maastricht, Netherlands; <sup>7</sup>International Laboratory for Brain, Music and Sound Research (BRAMS), 90 Vincent-d'Indy Ave., Outremont, QC H2V 2S9, Canada; <sup>8</sup>Department of Psychology, University of Montreal, 2900 Boulevard Edouard-Montpetit, Montréal, QCH3T 1J4 Montreal, Canada and <sup>9</sup>University of Economics and Human Sciences in Warsaw, Okopowa59, 01-043 Warsaw, Poland

Correspondence: Frédéric Puyjarinet (frederic.puyjarinet@etu.umontpellier.fr) or Simone Dalla Bella (simone.dalla.bella@gmail.umontreal.ca)

These authors contributed equally: Serge Pinto, Simone Dalla Bella

Received: 26 March 2019 Accepted: 8 August 2019

based management interventions, beneficial effects of training rhythmic skills in a given motor domain (e.g., gait) may theoretically and ideally transfer to other domains (e.g., oral articulation). Thus, the goal of this study is to fill this gap, to test the possibility that rhythm disorders in various motor domains in PD may derive from a common impaired central mechanism for rhythm processing. To this aim: (1) we examined relations between rhythm skills in oral diadochokinesia, finger tapping, and gait tasks and (2) we tested whether rhythm perception could predict rhythmic performance across these three motor domains.

## RESULTS

### Relationships between rhythmic motor domains

Results obtained in rhythm production and rhythm perception tasks are summarized in Table 1. High manual rhythmic variability in the paced task was linked to high variability in both orofacial ( $\rho = 0.53$ ;  $P = 0.007$ ) and gait ( $\rho = 0.50$ ;  $P = 0.011$ ) domains. In turn gait variability was linked to orofacial variability ( $\rho = 0.55$ ;  $P = 0.005$ ). Correlations are reported in Fig. 1. Rhythmic variability in the unpaced manual task was correlated with gait variability ( $\rho = 0.44$ ;  $P = 0.02$ ), but not significantly to orofacial variability ( $\rho = 0.18$ ;  $P = 0.20$ ).

Only a few significant correlations were found between rhythmic variability (Table 1), demographic, clinical and cognitive characteristics (Table 2); severe motor symptoms appearing from the motor examination (part III) of the MDS-UPDRS total score were linked with high gait ( $\rho = 0.69$ ,  $P < 0.001$ ) and paced manual ( $\rho = 0.45$ ,  $P = 0.044$ ) variability, but not significantly to unpaced manual variability ( $\rho = 0.35$ ,  $P = 0.110$ ) or orofacial variability ( $\rho = 0.39$ ,  $P = 0.073$ ). Notably, orofacial, unpaced manual, and gait rhythmic variabilities were not significantly related to age and disease duration, Hoehn and Yahr stage, or any measure of cognitive functioning.

To test whether variability in the three motor domains can be explained by performance in rhythm perception we used logistic regression. To this aim, we distinguished the less variable patients from the more variable ones. In each rhythmic production domain, the two subgroups differed in terms of variability (Table 3).

Table 1. Results obtained in the oral diadochokinesia, finger tapping, and gait tasks		
Domain of motor rhythm	Mean (SD)	<i>n</i>
<b>Orofacial</b>		
IVI (ms)	183.90 (34.07)	22
IVIs SD	48.68 (22.50)	22
<b>Manual</b>		
Paced		
ITI (ms)	481.43 (121.72)	21
ITIs SD	78.87 (57.25)	21
Unpaced		
ITI (ms)	585.80 (289.80)	22
ITIs SD	147.20 (185.65)	22
<b>Gait</b>		
STI (ms)	1112.65 (114.26)	22
STIs SD	29.75 (13.86)	22
<b>Rhythm perception</b>		
<i>d'</i>	1.91 (0.90)	21

Note that we could not obtain the rhythm perception and the finger tapping scores for one patient due to issues in data recording  
 IVI inter-vowel interval, ITI inter-tap interval, SD standard deviation, STI stride time interval

### Rhythm perception skills and rhythmic motor domains

Logistic regression models showed that perceptual rhythmic skills (i.e., non-motor rhythmic skills, indicated by the sensitivity index,  $d'$ , in a perception task) predicted rhythmic variability in the three motor domains (Fig. 2): (i) oral diadochokinesia ( $P = 0.013$ ;  $\chi^2 = 6.192$ ; Nagelkerke  $R^2 = 0.34$ ; AIC = 26.87), (ii) paced finger tapping ( $P = 0.010$ ;  $\chi^2 = 6.701$ ; Nagelkerke  $R^2 = 0.38$ ; AIC = 25.02), and (iii) gait ( $P = 0.043$ ;  $\chi^2 = 4.112$ ; Nagelkerke  $R^2 = 0.23$ ; AIC = 28.95). In contrast, perceptual rhythmic skills did not predict rhythmic variability in the unpaced manual task ( $P = 0.975$ ). These results remained unchanged when controlling for production rate (i.e., after adding mean IVI, mean ITI, and mean STI to the model) and motor impairment (UPDRS-III score, with the exception of the gait domain where this score significantly contributed to the model ( $B = 0.16$ ,  $SE(B) = 0.07$ , Wald test = 2.17,  $P = 0.03$ ).

## DISCUSSION

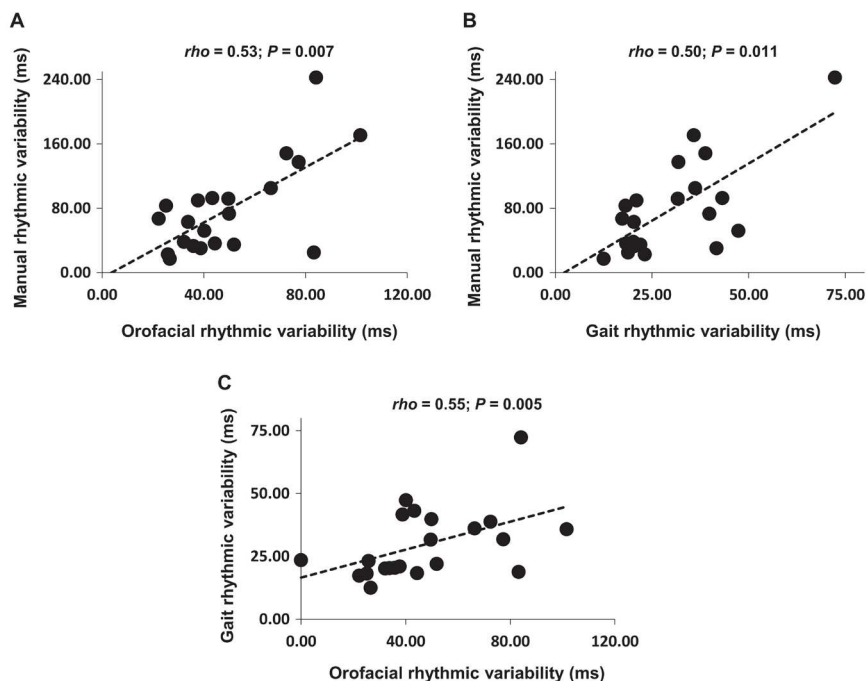
Rhythmic deficits (e.g., increased variability in rhythmic tasks) are a hallmark of PD. Here we showed that rhythmic variability is related across three motor domains—orofacial, manual (paced tapping), and gait. Rhythmic variability in the paced manual task and in the gait task, but not in the oral diadochokinesia task or in the unpaced manual task, increased with the severity in motor behavior, as measured by the motor part of the MDS-UPDRS. In general, rhythmic variability was not linked with age, disease duration, Hoehn and Yahr stage, or cognitive performance. This is in line with studies that aimed at discerning general motor performance from specific rhythmic variability. Actually, while *L-dopa* uptake is consistently found to reduce characteristic motor symptoms of PD (akinesia, tremor, rigidity), its beneficial effects have not been clearly established for rhythmic skills.<sup>1</sup> This suggests that rhythmic variability cannot be solely explained by general motor variability. Notably, perceptual rhythmic skills (tested with the beat alignment test, BAT<sup>3</sup>), were a very good predictor of rhythmic variability in the three motor domains we assessed.

Thus, increased rhythmic variability in motor tasks in PD cannot be merely ascribed to a general cognitive deficit, or to any effector-specific or task-specific impairment. Our findings rather are in keeping with a generalized rhythm disorder affecting both rhythm production and perception. Yet, it is worth mentioning that correlations between variability in the manual domain and the other motor domains depended on the nature of the task (paced tapping with music vs. unpaced tapping). Musically cued tapping is likely to be more demanding than unpaced tapping in terms of cognitive or motor load, needed to align movement to the perceived beat, thus potentially making this task more sensitive to rhythmic variability. This discrepancy is not found in the other domains, though, where paced conditions are consistently found to improve rhythmic performance in axial symptoms (e.g., in gait<sup>10</sup>). Overall, these results, in line with previous findings,<sup>11</sup> suggest that musically paced conditions may be particularly suitable for uncovering rhythmic deficits in the manual domain in PD.

Notably, relations between gait dysrhythmia (i.e., freezing episodes) and manual tapping (e.g. ref. <sup>7</sup>) or between gait measures and oral rhythmic performance<sup>8</sup> were previously reported in PD. These relations may result from common altered timing mechanisms subserving motor planning or initiation. Most importantly, our finding that rhythm perception predicts rhythmic variability across motor domains goes beyond the idea of an explanation purely based on the alteration of motor control.

Which mechanism is likely to underpin a general rhythm disorder in PD? A probable candidate would be a deficit of predictive timing, defined as a non-specific function involved in the ability to predict accurately the upcoming event (e.g., the next





**Fig. 1** Pair-wise correlations of rhythmic variability in the three motor tasks. Excluding extreme scores that were apparent in manual and gait domains did not alter the results. Manual rhythmic variability refers to the paced condition. Correlation tests were pair-wise Spearman's rank correlations,  $\rho$

syllable, the next motor tap, or the next perceptually attended event).<sup>12–14</sup> As predictive timing is neither effector-specific nor task-specific and manifests in both motor and perceptual timing tasks, it is likely to underlie global alteration of rhythmic skills in PD. The putative involvement of malfunctioning mechanisms that may serve a general predictive function in rhythm-related tasks is appealing as some causal factors have been recently identified in PD.<sup>15</sup> Our findings touch upon another relevant question, namely the involvement of the basal ganglia and the cerebellum in rhythm processing. Patient and neuroimaging data indicate that both the basal ganglia and the cerebellum play a pivotal role in rhythm perception and production.<sup>3,6</sup> Whilst basal ganglia are mostly involved in the internal generation of the beat,<sup>1,2</sup> tapping to an external rhythm as well as detecting whether a metronome is aligned to a beat also engage the cerebellum.<sup>3</sup>

Indeed, speech is inherently tied to time.<sup>16,17</sup> Alteration of speech pauses and pace suggest impaired speech rhythm and timing organization in PD,<sup>4</sup> thus including dysarthric speech among rhythm-related symptoms in PD. Rhythmic activity, acting as an “internal model”, influences the temporal organization of speech production.<sup>3,16</sup> Emerging literature suggest that rhythm metrics in speech, and particularly connected speech, might be appropriate for both diagnosis and defining outcome measures, current opinion considering that abnormalities in speech articulatory rate and regularity might represent a marker of disease progression in PD.<sup>18</sup> Consequently, despite the fact that oral diadochokinesia may reflect speech—at least partially—one can imagine that poor rhythm perception might influence speech production in PD. This possibility is consistent with influential models of speech production, such as the DIVA model,<sup>19</sup> implying

that impaired speech rhythm in PD may partly result from perceptual rhythmic deficits. In addition, this is in agreement with a recent proposal that PD dysarthria is associated with a loss of speech motor representations, suggesting that self-monitored perceptual deficits may impoverish speech production.<sup>20</sup> Further investigation is needed to shed light on the role of perceptual rhythmic deficits—as well as the contribution of cerebellum—in speech and orofacial control PD impairments. Another line of research in the non-speech literature suggests a key role of perceptual rhythmic skills in motor production, and a reciprocal influence of rhythmic movement on rhythm perception abilities.<sup>11</sup> In sum, perceptuo-motor regulation loops are likely to be indiscriminately engaged in PD rhythmic skills.

These results may have clinical implications. A short and easy-to-administer rhythm perception task (e.g., BAT<sup>9</sup>), as opposed to a thorough clinical assessment, may be useful as a screening tool, which could inform health professionals interested in using rhythm-based interventions for alleviating both peripheral (e.g., impaired manual movement) and axial rhythm-related symptoms (e.g., impaired orofacial control, freezing of gait<sup>21</sup>). Furthermore, as our results—together with others<sup>22–24</sup>—provide evidence for an impaired central system which underpins rhythm processing, a subsequent hypothesis is that beneficial effects of a rhythmic training, which targets one specific effector, may—at least partially—transfer to other effectors. Though appealing, this hypothesis will need disentangling mechanisms that participate, for example, in speech production<sup>25</sup> or freezing of gait episodes.<sup>26</sup> In the latter case, we know that freezing of gait is characterized by a multifaceted pathophysiology, involving the generation and control of movement,<sup>27</sup> as well as non-motor functions (e.g.,

**Table 2.** Demographic and clinical characteristics of the PD patients.

	Mean (SD)	<i>n</i>
<b>Demographic</b>		
Age (years)	69.50 (5.45)	22
Females	–	5
Males	–	17
Disease duration (years)	11.10 (6.04)	22
Age at onset	58.24 (8.08)	22
<b>Clinical characteristics</b>		
<b>MDS-UPDRS</b>		
Total score	60.29 (19.71)	21
Motor subscore (part III)	31.71 (10.03)	21
Speech item (3.1)	1.43 (0.97)	21
Finger tapping item (3.4)	2.47 (1.63)	21
Gait item (3.10)	0.76 (0.62)	21
Hoehn and Yahr score	2.28 (0.46)	22
Minibest Test	22.05 (4.44)	21
<b>Neuropsychological assessment</b>		
<b>MoCA</b>		
MoCA	25.81 (2.38)	21
<b>Stroop test</b>		
Naming interference time	111.50 (77.72)	20
Naming interference errors	5.30 (6.10)	20
<b>Trail making test</b>		
B/A ratio	2.91 (1.14)	21
Digit Span (forward)	8.90 (1.94)	21
Digit Span (backward)	5.76 (1.73)	21

Maximal scores are 4 for speech item (3.1), 8 for finger tapping item (3.4), and 4 for gait item (3.10) of the MDS-UPDRS. Due to fatigue, note that some patients were not able to undergo the whole set of clinical or neuropsychological examinations  
MDS-UPDRS Movement Disorder Society—Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MoCA Montreal Cognitive Assessment

**Table 3.** Comparison between the two PD subgroups (the less variable versus the more variable PD patients), and corresponding descriptive statistics

	Less variable		More variable		<i>W</i>	<i>P</i>
	Mean (SD)	<i>n</i>	Mean (SD)	<i>n</i>		
Orofacial	31.52 (6.19)	11	65.84 (19.43)	11	0.00	<0.001
<b>Manual</b>						
Paced	35.32 (13.68)	10	118.50 (52.60)	11	0.00	<0.001
Unpaced	34.31 (13.29)	11	260.10 (210.98)	11	0.00	<0.001
Gait	19.30 (2.84)	11	40.20 (12.46)	11	0.00	<0.001

Note that we could not obtain the paced finger tapping score (manual domain) from one patient due to issues in data recording. Comparison tests were Mann–Whitney *U*-tests

executive functions<sup>28</sup>). Future studies will have to take into consideration these factors before examining potential transfer effects from one motor domain to the other as a result of rhythm-based interventions.

Another issue is to know whether impaired timing in PD, notably in gait or speech production, results from a primary deficit or from a compensating mechanism. Such compensation strategies to optimize gait or articulatory productions could be part of

PD progression. Thus, compensatory strategies are expected to reflect cerebral pathomechanisms. For example, in the speech domain, speech production in PD is related to an altered recruitment of the principal motor regions underpinning speech production, and is associated to an increased involvement of additional areas. Changes induced by treatments mainly concern secondary motor areas and parieto-temporal regions.<sup>29,30</sup> Therefore, these changes are aimed at preserving speech in PD and could reflect adjustments occurring as the disease progresses. These aspects call for deeper investigations, including in the manual and gait domains.<sup>31,32</sup>

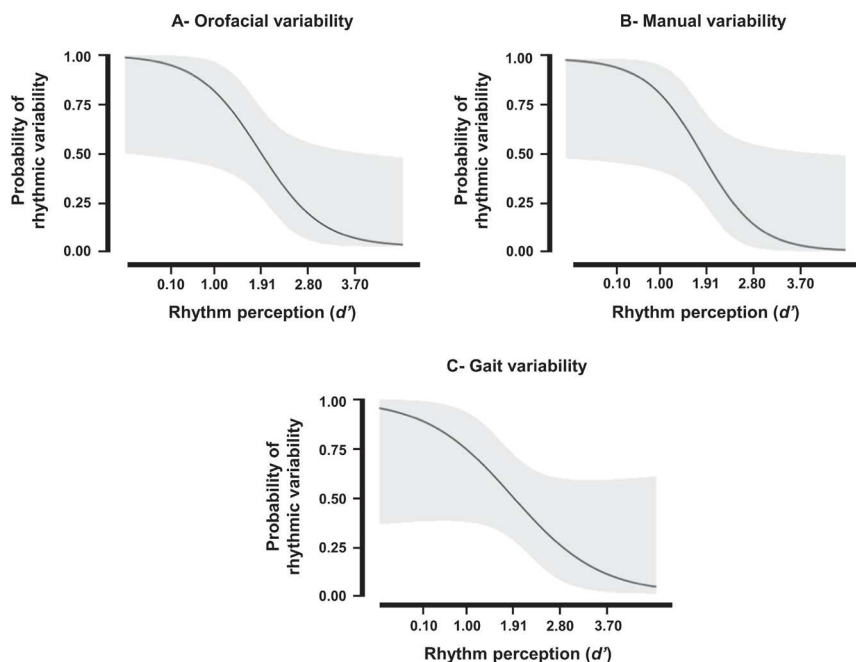
Overall, the hypothesis that there may be a cross-effector beneficial transfer effect as a result of a rhythm-based intervention in one domain is intriguing, and should be tested in the future. In case of positive effects, one can imagine that innovative methods based on mobile technologies (e.g., home-based training of rhythmic skills using a dedicated app on a tablet device, e.g., refs. <sup>33,34</sup>) would be a valuable complement to traditional therapeutic approaches.

In spite of these encouraging results, the study presents some limitations. The first relates to the discrepancy between the two manual rhythmic tasks (paced vs. unpaced). Indeed, mostly variability in the manual paced task showed a relation with the other rhythmic production domains (i.e., orofacial and gait). Whether this discrepancy is linked to greater variability in a paced condition compared to an uncued condition selectively in the manual domain is worth further investigation. Another limitation is inherent in the way gait measures were obtained. The instrumented gait mat used in the study afforded the recording of short gait trials (i.e., walking on an 8-m distance per trial), which were then averaged. Short trials may have put particular demands on attention, as compared to walking on a longer distance. Therefore, additional testing will be needed using a different apparatus (e.g., wireless IMU-based motion capture system) affording longer trial recordings. Finally, the study was conducted on a relatively small sample size and in the absence of a control group. The testing of a larger sample of patients, as compared to a control group of healthy older adults, will improve statistical power and allow drawing more robust conclusions.

## METHODS

### Patients

Twenty-two PD patients (mean age: 69.50, SD: 5.44; 5 females; age range: 61–82), participated in the experiment (Table 1). PD was diagnosed from 4 to 25 years prior to this experiment (mean duration: 11.10, SD: 6.04) in accordance with the UK Brain Bank criteria.<sup>35</sup> Each patient underwent a neurological examination performed by a neurologist specialized in movement disorders (CG) using the MDS-UPDRS scale,<sup>36</sup> and a neuropsychological examination. They scored at 2-to-3 on the Hoehn and Yahr Scale, attesting a moderate PD severity. At the time of the experiment, patients were under stable dopaminergic medication since at least 4 weeks prior to the examination; they performed all evaluations and experimental tasks under optimal medication, 60–90 min after the morning dose. None of the patients experienced peak-dose dyskinesia based on clinical observation during the examination. A total score <20 on the MoCA battery,<sup>37</sup> severe motor fluctuations (MDS-UPDRS 4.4 item >2), severe dystonia and dyskinesia, incapacity to walk without aid (e.g., with a stick or a walker), non-corrected auditory or visual impairment, other medical problems interfering with the proposed study, and presence of additional neurological, psychiatric, or behavioral disorders were the exclusion criteria. This study was approved by the local Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes, Montpellier University Hospital, France; CPP No. 2015-A01090-49). All participants were recruited in the neurology ward of the Montpellier University Hospital, and participated after signing an informed consent form in accordance with the Helsinki Declaration.



**Fig. 2** Probability curves of rhythmic variability for logistic regression models. Regression models relative to the oral diadochokinesia **a**, paced finger tapping **b**, and gait **c** tasks. The *y*-axis provides the probability for patients to display high or low rhythmic variability in each motor domain (0 = lowest variability; 1 = highest variability). The *x*-axis corresponds to the rhythm perception performance ( $d'$  values). Values in bold indicate the mean  $\pm$  1SD values of rhythm perception. Light gray areas refer to the 95% confidence intervals

#### Rhythmic skill assessments

To assess rhythmic abilities across domains we used classical rhythmic tasks that were either paced (i.e., musical cueing for the manual task) or unpaced (for orofacial and gait tasks). This choice is guided by our primary aim to capture maximal rhythmic variability among PD individuals, and is informed by evidence that variability of rhythmic performance, rather than accuracy of performance, is a good indicator of rhythmic abilities.<sup>1</sup> Unpaced conditions were chosen for orofacial and gait domains because (i) it has been shown that PD patients display similar regular behavior as healthy controls in a paced diadochokinetic task (e.g., in ref. <sup>23</sup>), and (ii) it is well established that PD patients instantly benefit from rhythmic cueing in gait.<sup>10</sup> The chosen tasks were thus expected to be highly sensitive to rhythmic disorders. For comparison, an unpaced finger tapping task was also used for testing whether variability in spontaneous manual rhythmic production was related to variability in orofacial and gait tasks.

Orofacial rhythmic abilities were tested with an oral diadochokinesis task (repetition of a pseudoword at a fast rate for 30 s),<sup>38</sup> providing measures of orofacial motor control, irrespective of speech dimensions, such as intonation or phonetic components. Patients repeated the three-syllable pseudoword *pataka*; their productions were acquired with a suitable digital recorder (Zoom H4SP<sup>5</sup>). Audio files were further pre-processed and analyzed using Praat software.<sup>39</sup> Errors, hesitations, and breathing pauses were systematically discarded for the analyses. Manual and perceptual rhythmic skills were assessed with tasks from the Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities (BAASTA).<sup>40</sup> BAASTA is sensitive to timing and rhythm deficits in a variety of disorders including PD.<sup>11</sup> In the paced manual rhythmic task, the ability to synchronize to the beat of a musical stimulus was tested. Participants were asked to synchronize their taps to the beat of a well-formed musical excerpt from Bach's "Badinerie" and from Rossini's "William Tell Overture" (quarter note ISI = 600 ms), each including 64 beats. The taps corresponding to the first 10 beats were systematically discarded before further analyses. The tapping trial for each musical excerpt was repeated twice. In

the unpaced manual rhythmic task, participants were instructed to tap regularly at a comfortable rate for 60 s in the absence of a pacing stimulus, while maintaining tapping rate as constant as possible. In the rhythm perception task (beat alignment test—BAT<sup>9,40</sup>), the patients assessed whether a sequence of tones was aligned or not with the beat of short musical excerpts. BAASTA tests were administered using a tablet device (LG<sup>®</sup> G Pad 8.0 model), while auditory stimuli were delivered over headphones (Sennheiser<sup>®</sup> HD201). For the gait task, participants had to walk along a computerized walkway (GAITrite<sup>®</sup> system) at their preferred speed for a distance of 8 m. To avoid variability (accelerations and decelerations) at the onset of the gait trial, participants started walking 2 m before the starting edge of the walkway and continued walking 2 m after the end of the walkway. Patients performed the task three times, and data were averaged.

#### Variables and analyses

Participants' rhythmic variability was assessed across the motor domains by computing the standard deviation (SD) of event intervals in the rhythmic tasks (*Orofacial variability* for inter-vowel intervals—IVIs; *Manual variability* for inter-tap intervals—ITIs; *Gait variability* for stride time intervals—STIs). The higher is the variability, the worse is the performance. Finally, for assessing perceptual rhythmic skills, a beat perception score was obtained from the BAT, the  $d'$  sensitivity index, which is an unbiased measure for detecting misaligned metronome-beats. It is calculated from the number of Hits (when unaligned tones were correctly detected) and False alarms (when lack of alignment was incorrectly reported).  $d'$  is the difference between the Z-transformed Hits rate and False Alarm rate.

To test whether variability in the three motor domains was related, we used non-parametric Spearman's correlations, as most data were not normally distributed according to Shapiro–Wilk test. We further assessed whether demographic, clinical, and neuropsychological characteristics



were related to rhythmic variables also using non-parametric Spearman's correlations.

Finally, we tested whether rhythm perception can predict rhythmic variability in the three motor domains by using logistic regression modeling. Patients were divided into two subgroups for each motor task after a median split based on rhythmic variability (patients with less rhythmic variability vs. patients with more rhythmic variability). The two subgroups in each motor production were entered as a binary dependent variable (0: less rhythmic variability; 1: more rhythmic variability). The predictor in each model was the performance in the rhythm perception task (*d'*). The contribution of potentially confounding variables (clinical, demographic, and neuropsychological) was tested by successively entering and removing these additional predictors from the models. To control for inter-individual differences in terms of production rate, mean IVI, mean ITI, and mean STI were successively added to the models. Statistics were computed using *R* software.<sup>31</sup> All significant effects were set at  $P < 0.05$ .

#### Reporting summary

Further information on research design is available in the Nature Research Reporting Summary linked to this article.

#### DATA AVAILABILITY

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

This research was funded by a Junior Grant to the Institut Universitaire de France (IUF) to SDB.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

F.P., V.B., C.G., V.D., M.-C.C., S.P. and S.D.B. substantially contributed to the design of the experiment, revised the work, approved the completed version, and addressed the questions related to the accuracy and integrity of the work. F.P., V.B., C.G. and S.D.B. conducted the experiments. F.P. and S.D.B. analyzed the results. F.P., S.A.K., S.P. and S.D.B. contributed to writing the manuscript.

#### ADDITIONAL INFORMATION

**Supplementary information** accompanies the paper on the *npj Parkinson's Disease* website (<https://doi.org/10.1038/s41531-019-0092-6>).

**Competing interests:** The authors declare no competing interests.

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### REFERENCES

- Jones, C. R. G. & Jahanshahi, M. Contributions of the basal ganglia to temporal processing: evidence from Parkinson's disease. *Timing Time Percept.* **2**, 87–127 (2014).
- Grahn, J. A. & Rowe, J. B. Feeling the beat: premotor and striatal interactions in musicians and nonmusicians during beat perception. *J. Neurosci.* **29**, 7540–7548 (2009).
- Paquette, S., Fujii, S., Li, H. C. & Schlaug, G. The cerebellum's contribution to beat interval discrimination. *NeuroImage* **163**, 177–182 (2017).
- Skodda, S., Flasskamp, A. & Schlegel, U. Instability of syllable repetition as a model for impaired motor processing: is Parkinson's disease a "rhythm disorder"? *J. Neural Transm.* **117**, 605–612 (2010).
- Creaby, M. W. & Cole, M. H. Gait characteristics and falls in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Rel. D.* **57**, 1–8 (2018).
- Grahn, J. A. & Brett, M. Rhythm and beat perception in motor areas of the brain. *J. Cogn. Neurosci.* **19**, 893–906 (2007).
- Tolleson, C. M. et al. Dysrhythmia of timed movements in Parkinson's disease and freezing of gait. *Brain Res.* **1624**, 222–231 (2015).
- Cantinioux, S. et al. Comparative analysis of gait and speech in Parkinson's disease: hypokinetic or dysrhythmic disorders? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **81**, 177–184 (2010).
- Iversen, J. R. & Patel, A. D. The Beat Alignment Test (BAT): surveying beat processing abilities in the general population. In *Proceedings of the 10th International Conference on Music Perception & Cognition (ICMPC10)* (eds Miyazaki, K. et al.) 465–466 (Causal Productions, Adelaide, 2008).
- Ghai, S., Ghai, I., Schmitz, G. & Effenberg, A. O. Effect of rhythmic auditory cueing on parkinsonian gait: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* **8**, 506 (2018).
- Benoit, C.-E. et al. Musically cued gait-training improves both perceptual and motor timing in Parkinson's disease. *Front. Hum. Neurosci.* **8**, 1–11 (2014).
- Schwartz, M. & Kotz, S. A. A dual-pathway neural architecture for specific temporal prediction. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **37**, 2587–2596 (2013).
- Piras, F. & Coull, J. T. Implicit, predictive timing draws upon the same scalar representation of time as explicit timing. *PLoS One* **6**, e18203 (2011).
- Large, E. W. & Jones, M. R. The dynamics of attending: how people track time-varying events. *Psychol. Rev.* **106**, 119–159 (1999).
- Gulberti, A. et al. Predictive timing functions of cortical beta oscillations are impaired in Parkinson's disease and influenced by L-DOPA and deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *NeuroImage: Clin.* **9**, 436–449 (2015).
- Ackermann, H. Cerebellar contributions to speech production and speech perception: psycholinguistic and neurobiological perspectives. *Trends Neurosci.* **31**, 265–272 (2008).
- Kotz, S. A. & Schwartz, M. Motor-timing and sequencing in speech production: A general purpose framework. In *Neurobiology of Language* (eds Hickok, G. S. & Small, S. L.) 717–724 (Elsevier Press, New York, 2016).
- Skodda, S., Flasskamp, A. & Schlegel, A. U. Instability of syllable repetition as a marker of disease progression in Parkinson's disease: a longitudinal study. *Mov. Disord.* **26**, 59–64 (2011).
- Bohland, J. W., Bullock, D. & Guenther, F. H. Neural representations and mechanisms for the performance of simple speech sequences. *J. Cogn. Neurosci.* **22**, 1504–1529 (2009).
- Arnold, C., Gehrig, J., Gispert, S., Seifried, C. & Kell, C. A. Pathomechanisms and compensatory efforts related to Parkinsonian speech. *NeuroImage: Clin.* **4**, 82–97 (2014).
- Delval, A. et al. Freezing/festination during motor tasks in early-stage Parkinson's disease: a prospective study. *Mov. Dis.* **31**, 1837–1845 (2016).
- del Olmo, M. F., Arias, P., Furio, M. C., Pozo, M. A. & Cudeiro, J. Evaluation of the effect of training using auditory stimulation on rhythmic movement in Parkinsonian patients—a combined motor and [<sup>18</sup>F]-FDG PET study. *Parkinsonism Relat. Disord.* **12**, 155–164 (2006).
- Moreau, C. et al. Oral festination in Parkinson's disease: biomechanical analysis and correlation with festination and freezing of gait. *Mov. Disord.* **22**, 1503–1506 (2007).
- Vercruyse, S. et al. The neural correlates of upper limb motor blocks in Parkinson's disease and their relation to freezing of gait. *Cereb. Cortex* **24**, 3154–3166 (2013).
- Lowit, A., Marchetti, A., Corson, S. & Kuschmann, A. Rhythmic performance in hypokinetic dysarthria: relationship between reading, spontaneous speech and diadochokinetic tasks. *J. Commun. Disord.* **72**, 26–39 (2018).
- Gilat, M. et al. Freezing of gait: promising avenues for future treatment. *Parkinsonism Relat. Disord.* **52**, 7–16 (2018).
- Morris, M. E., Iansek, R. & Galna, B. Gait festination and freezing in Parkinson's disease: pathogenesis and rehabilitation. *Mov. Disord.* **23**, 451–460 (2008).
- Giladi, N. & Hausdorff, J. M. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *J. Neural. Sci.* **248**, 173–176 (2006).
- Pinto, S. et al. Functional magnetic resonance imaging exploration of combined hand and speech movements in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **26**, 2212–2219 (2011).
- Rektorova, I. et al. Functional neuroanatomy of vocalization in patients with Parkinson's disease. *J. Neural. Sci.* **313**, 7–12 (2012).
- Dalla Bella, S., Benoit, C. E., Farrugia, N., Schwartz, M. & Kotz, S. A. Effects of musically cued gait training in Parkinson's disease: beyond a motor benefit. *Ann. NY Acad. Sci.* **1337**, 77–85 (2015).
- Dalla Bella, S. Music and movement: towards a translational approach. *Neurophysiol. Clin.* **48**, 377–386 (2018).
- Dauvergne, C. et al. Home-based training of rhythmic skills with a serious game in Parkinson's disease: usability and acceptability. *Ann. Phys. Rehab. Med.* **61**, 380–385 (2018).
- Béglé, V., Seilles, A. & Dalla Bella, S. Rhythm Workers: A music-based serious game for training rhythm skills. *Music Sci.* **1**, 205920431879436 (2018).
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L. & Lees, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neuro Psychiatry* **55**, 181–184 (1992).

36. Goetz, C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *J. Mov. Disord. Soc.* **23**, 2129–2170 (2008).
37. Dalrymple-Alford, J. C. et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology* **75**, 1717–1725 (2010).
38. Pinto, S. et al. Dysarthria in individuals with Parkinson's disease: a protocol for a binational, cross-sectional, case-controlled study in French and European Portuguese (FralusoPark). *BMJ Open* **6**, e012885 (2016).
39. Boersma, P. & van Heuven, V. Speak and unSpeak with PRAAT. *Glott International* **5**, 341–347 (2001)
40. Dalla Bella, S. et al. BAASTA: Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities. *Behav. Res. Methods* **49**, 1128–1145 (2017).
41. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2014).



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019



### 3.3 Un jeu sérieux pour entraîner les capacités rythmiques

L'explosion des technologies digitales a ouvert la voie à des possibilités thérapeutiques prometteuses. Un domaine particulier, celui des jeux sérieux – *serious games*, SG – constitue un bon exemple d'outil accessible sur le plan financier, et grâce auquel certaines fonctions peuvent être entraînées de manière spécifique (Annetta, 2010; Kato, 2012 ; Perrochon *et al.*, 2019). Un SG est un jeu conçu spécifiquement pour l'entraînement, la réhabilitation ou l'apprentissage, motivant et divertissant, largement accessible et visant souvent des populations particulières (e.g. patients avec des troubles du mouvement, Annetta, 2010; Kato, 2010).

Les nouvelles technologies ont littéralement envahi l'espace quotidien, et sont susceptibles de contribuer à l'étude des liens entre rythme – ou musique – et motricité en offrant des possibilités d'enregistrement précis des mouvements sur les supports utilisés, comme les tablettes tactiles (Leman, 2010). Dans ce contexte, exploiter les technologies du multimédia pour créer des protocoles de rééducation des capacités rythmiques s'avère particulièrement pertinent.

Concernant l'entraînement des capacités rythmiques, une revue de littérature récente a montré que les jeux disponibles dans le commerce souffraient de diverses limites (e.g., ne pas entraîner spécifiquement les capacités rythmiques *stricto sensu*, précision temporelle insuffisante) et n'étaient pas satisfaisants en tant que tels pour être exploités dans un protocole scientifique (Bégel, Di Loreto, *et al.*, 2017). Il a donc fallu créer un dispositif suffisamment précis sur le plan temporel, utilisable facilement, et motivant. Ainsi, le jeu *Rhythm Workers* a été conçu au sein de notre laboratoire, en collaboration avec une société spécialisée dans les SG – NaturalPad – pour répondre à ces exigences. Le jeu est dédié à l'amélioration spécifique des capacités rythmiques (Dauvergne *et al.*, 2018), et consiste à se synchroniser avec le rythme de séquences de métronome ou musicales en tapant avec son index sur l'écran de la tablette tactile. La qualité de la synchronisation détermine la performance et la façon d'évoluer au cours du jeu. La progression est conçue sur le modèle des jeux vidéo, avec une difficulté croissante. Le joueur ne débloque le niveau suivant qu'à condition d'avoir atteint un seuil minimum sur le niveau précédent. Au total, 99 niveaux sont répartis au sein de 9 mondes en fonction de leur difficulté.

Un feedback est donné au joueur au travers d'une construction étage par étage d'un bâtiment. Lorsque la qualité de la synchronisation est bonne, l'esthétique du bâtiment sera optimale. Lorsque la qualité de la synchronisation se détériore, l'apparence du bâtiment s'en trouvera dégradée.

La question qui se posait après la conception de *Rhythm Workers* était la suivante : ce SG est-il adapté à une pratique à domicile auprès d'une population de patients parkinsoniens ? Pour y répondre, nous avons mené une étude (**Article 2**) qui visait l'évaluation de l'adhésion, de l'utilisabilité et de l'acceptabilité du jeu *Rhythm Workers* chez 16 patients souffrant de MP (moyenne d'âge : 65.0 ans  $\pm$  7,2) recrutés au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier (stade Hoehn & Yahr : 2-3). Il était proposé aux patients de jouer à *Rhythm Workers* 6 semaines à leur domicile. Une évaluation en pré- et post intervention a été effectuée. Le temps de jeu et le score moyens ont été enregistrés. Un jugement sur l'utilisabilité du jeu et le degré de satisfaction des patients – notamment – ont été recueillis au travers de questionnaires. Une évaluation des capacités rythmiques a été également réalisée avec la tâche de perception de rythmes (BAT) de la BAASTA. Les analyses ont révélé que les patients ont joué 58 % du temps maximum attendu, avec des sessions d'entraînement finalement plus fréquentes que prévu. Plus de la moitié des patients a respecté la consigne de jouer 18 sessions au cours des 6 semaines de pratique au domicile. Les résultats ont révélé que le score moyen relatif aux performances des sujets était relativement faible (40 à 60/100), mais que la majorité des patients avait jugé le jeu pertinent et utilisable. Les résultats ont indiqué par ailleurs que les capacités rythmiques évaluées au travers du test de perception de rythmes de la BAASTA s'étaient améliorées après la pratique du SG.

Dans l'ensemble, cette étude a donc démontré que le jeu *Rhythm Workers* était utilisable et adapté à une pratique à domicile auprès de sujets parkinsoniens. Des premiers éléments ont également été rapportés en termes d'efficacité sur les capacités rythmiques, même si ces résultats restaient à confirmer.

### 3.4 Article 2

***Home-Based training of rhythmic skills with  
a serious game in Parkinson's disease: Usability  
and acceptability***

Célia Dauvergne, Valentin Bégel, Christian Gény, Frédéric Puyjarinet, Isabelle Laffont, & Simone Dalla Bella (2018).

Annals of Physical and Rehabilitation Medicine



Available online at  
**ScienceDirect**  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
 www.em-consulte.com



Original article

## Home-based training of rhythmic skills with a serious game in Parkinson's disease: Usability and acceptability



Celia Dauvergne<sup>a,b,1</sup>, Valentin Bégel<sup>a,c,1</sup>, Christian Gény<sup>a,d</sup>, Frédéric Puyjarinet<sup>a</sup>,  
 Isabelle Laffont<sup>a,e</sup>, Simone Dalla Bella<sup>a,f,g,h,i,\*</sup>

<sup>a</sup> Euromov, Montpellier University, Montpellier, 34090 France

<sup>b</sup> Medicine and Rehabilitation, Nîmes University Hospital, 30029 Nîmes, France

<sup>c</sup> NaturalPad, SAS, Montpellier, 34090 France

<sup>d</sup> Neurology, Parkinson Expert Center, Montpellier University Hospital, 34090 Montpellier, France

<sup>e</sup> Physical Medicine and Rehabilitation, Montpellier University Hospital, 34090 Montpellier, France

<sup>f</sup> International Laboratory for Brain, Music, and Sound Research (BRAMS), H3C 3J7 Montreal, Canada

<sup>g</sup> Department of Psychology, University of Montreal, H3C 3J7 Montreal, Canada

<sup>h</sup> Centre for Research on Brain, Language and Music (CRBLM), H3C 3J7 Montreal, Canada

<sup>i</sup> Department of Cognitive Psychology, WSFIZ in Warsaw, 01-030 Warsaw, Poland

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 30 March 2018

Accepted 11 August 2018

## Keywords:

Serious games  
 Training  
 Rehabilitation  
 Parkinson disease  
 Beat perception  
 Synchronization  
 Rhythmic skills

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the adherence, usability and acceptance of a rehabilitation protocol with a music-based serious game (SG) and its effect on rhythmic skills in Parkinson disease (PD).

**Methods:** Sixteen PD patients with mild cognitive and motor impairments were included (mean [SD] age 65 [7.28] years and Hoehn & Yahr score 2–3). Rehabilitation consisted of a 6-week at-home training program targeting rhythmic skills with a dedicated SG, *Rhythm Workers*, implemented on a tablet device. Patients were asked to play the game at least 30 min, 3 times a week. Two half-day evaluations were conducted before and after rehabilitation. Time played and average game scores were recorded. Suitability was evaluated by a questionnaire inspired by the Suitability Evaluation Questionnaire (SEQ) and rhythmic skills by the Beat Alignment Test from the Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities (BAASTA).

**Results:** Patients played a mean (SD) of 313 (243) min, namely 57.9% of the expected time; the mean game score was 48.8/100 (19.5). The mean SEQ score for 12 patients was 29.2/45 (8.2); suitability was good to excellent for 10 patients. Beat perception reflecting rhythmic skills improved significantly in all but 5 patients. **Conclusion:** This study showed good to excellent suitability of an SG used on a tablet interface for rhythmic training in PD and the feasibility of this type of training in this population.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

## 1.1. Serious games with neurological patients

“Serious games” (SGs) are video games combining serious intentions, such as educational, professional or medical purposes, with pleasant and recreational aspects [1]. When used for rehabilitation, SGs are supposed to strengthen patients' adherence to the program by increasing their motivation and engagement. SGs are known to augment the dose of rehabilitation by increasing

the intensity and repetition of exercises because of their motivational properties and to enrich the panel of rehabilitation contents [2]. Notably, there is some evidence of the specific effect of video games on learning and possibly neuroplasticity, even if this is still debated [3]. From a practical point of view, because video games are currently developed on a large number of supports such as smartphones, tablets, computers and consoles and with a broad number of interfaces (e.g., handheld devices, gloves, sensorless motion-capture systems) [4], they are universally available and potentially usable for several medical applications.

There is growing interest in using SGs in a number of rehabilitation programs for neurological diseases: Parkinson disease (PD) [5], stroke [2], traumatic brain injury [6], spinal cord injury [7], dementia [8], multiple sclerosis [9], and cerebral palsy [10]. Despite an increasing number of studies assessing the effects

\* Corresponding author. Department of psychology, University of Montreal, 90, avenue Vincent d'Indy, QC H2V 2S9 Montreal, Canada.

E-mail address: [simone.dalla.bella@umontreal.ca](mailto:simone.dalla.bella@umontreal.ca) (S. Dalla Bella).

<sup>1</sup> Shared first authorship.

<https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.08.002>

1877-0657/© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.



of SGs, to date the literature is inconclusive and provides contradictory findings about the efficacy of game-based rehabilitation programs in neurological conditions, especially stroke [2] and PD [5]. The variability of the study designs, diversity of the devices, and poor methodology including lack of randomized controlled trials limit the generalization of conclusions. Unfortunately, commercial off-the-shelf games are not designed for use with clinical populations, are often too quick and difficult, and typically include too many distractors; therefore, they are generally considered inadequate for rehabilitation of neurological patients. In contrast, video games devised for rehabilitation and tailored to a patient population, despite their potential for providing promising rehabilitation strategies, have received less attention in the medical literature [2,5].

In PD, most studies tested commercial games [11–13] with variable results for disabilities and function. Hassad et al. [14] described the methodology for building playable games tailored to PD patients that were based on a participatory design approach including therapists and patients. A positive motivational effect of these games was reported but no functional benefits. To our knowledge, no other tailored video game system for PD rehabilitation has proven efficiency in the medical literature.

### 1.2. Rhythm impairment and rhythmic training in PD

Movement disorders, characteristic of PD (tremor, bradykinesia, and rigidity), are usually associated with timing and rhythm deficits [15–17]. There is evidence that patients with PD benefit from rhythmic training, as a way to improve their gait performance. Rhythmic Auditory Stimulation (RAS), consisting of using external rhythmic stimuli (e.g., a metronome or music) during walking, benefited gait rehabilitation in PD in several clinical studies [18]. An immediate positive effect of RAS on gait is visible in terms of increased speed, stride length, and improved symmetry and stability [19]. Benefits are visible in non-cued gait after an extensive training period with RAS [20] and generalize to other rhythmic tasks not involving walking (finger tapping and beat perception) [17]. These findings suggest that the effects of RAS might be mediated by mechanisms responsible for rhythm processing, which may be supported by the residual activity of the basal-ganglia-thalamo-circuitry, typically malfunctioning in PD, or by a cerebello-thalamo-cortical compensatory circuitry [21,22]. This hypothesis leads to major therapeutic and rehabilitation perspectives. RAS and motor synchronization to the beat of music such as in paced finger-tapping tasks can be used to improve global rhythmic skills, with therefore beneficial effects on gait.

Usually, rhythmic rehabilitation in PD is performed by auditory cueing protocols demanding patients to walk with RAS. A considerable number of studies evaluated the use of rhythmic external auditory cueing [23]. A shortcoming of these methods is that the protocols are typically demanding and tiring for PD patients and have associated risks (e.g., falling). They can be performed at home, for example, by using a portable device [24,25], as in the RESCUE trial [25], in which patients walked at home with use of a mobile rhythmic stimulator. However, these methods are limited by the usability and adherence to the device. Their long-term use and effects have not been examined. Thus, SGs present a true alternative for efficient, safe, and motivating rhythmic training in a home environment.

### 1.3. "Rhythm Workers" and aim of the study

On the basis of previous evidence showing the positive effects of rhythmic training via RAS on gait and timing in PD [17], here we examined the possibility of delivering a similar training exploiting finger tapping in a dedicated SG [26]. We tested an SG named

*Rhythm Workers* implemented on a tablet device [27] in a 6-week at-home rehabilitation program for PD patients, as a complementary rehabilitation tool to standard programs in PD. We hypothesized that training with *Rhythm Workers* would be associated with high motivation and adherence to the rhythmic rehabilitation program, thereby leading to improved rhythmic skills. In this pilot study, we aimed to evaluate the usability, adherence and acceptance of a music-based SG rehabilitation protocol for training rhythmic skills in a small sample of PD patients.

## 2. Methods

### 2.1. Patients

Patients were recruited in the Physical Medicine and Rehabilitation Department and the Neurology Department of Montpellier University Hospital. The inclusion criteria were 1) PD with gait impairment (i.e., with at least one of these symptoms: reduced stride length, freezing of gait, akinesia), 2) Modified Hoehn & Yahr scale in "ON" state  $\leq 3$  [28], 3) no medication change for 1 month, 4) walking without crutches or orthosis, 5) absence of falls during the last 3 months, and 6) no severe dyskinesia. The exclusion criteria were 1) rejecting the therapy, 2) inability to operate a tablet device, 3) having deep brain stimulation, 4) presence of cognitive disorders (Mini-Mental State Examination score  $< 24$ ), and 5) severe visual or hearing impairment.

All patients gave their written consent before taking part in the study. This study is a part of a prospective randomized study evaluating the impact of rhythmic rehabilitation with an SG on a tablet device on gait parameters in PD. It was approved by the CPP Sud Méditerranée III (no. 2015-A01090-49). ClinicalTrials.gov registration NCT02855710.

### 2.2. Intervention: training of rhythmic skills via finger tapping, with the Rhythm Workers game

*Rhythm Workers* is a new SG designed for training perceptual and sensorimotor rhythmic skills [27] that results from a collaboration between the Euromov laboratory (Montpellier University) and the NaturalPad<sup>®</sup> Company. The main goal of the game is to construct buildings whose aesthetic quality depends on the player's rhythmic performance in a finger-tapping task (Fig. 1). The patients are asked to tap their finger on the screen as accurately as possible to the beat of a variety of rhythmic auditory stimuli, such as metronomes, rhythmic sequences, and music. The quality of the tapping performance (i.e., its accuracy and variability in synchronizing to the beat) determines the performance in the game. High accuracy and low variability lead to obtaining more points in the game and constructing buildings that are more aesthetically appealing. The game involves different levels of difficulty, associated with a different rhythmic sequence. In total, 99 levels are divided into 9 "worlds" (from 0 to 8). At the end of each level, a score between 5 and 100 points is calculated, which leads to unblocking or not the next level, and is converted into a number of stars: from 1 star corresponding to a score  $< 70$  to 5 stars for a score  $> 95$ . The stars appear on the screen accompanied by a motivating message: "Try again" for 1 star, "It's ok" for 2 stars, "Good" for 3 stars, "Very good" for 4 stars, and "Champion" for 5 stars. After 5 trials at the same level, the next level is automatically unblocked.

Rehabilitation with *Rhythm Workers* was performed at home for 6 weeks. Participants were asked to play 30 min each day, 3 times a week, for a total of 18 sessions and 540 min. The tablet device recorded the performance of the patient at each level and the time played.

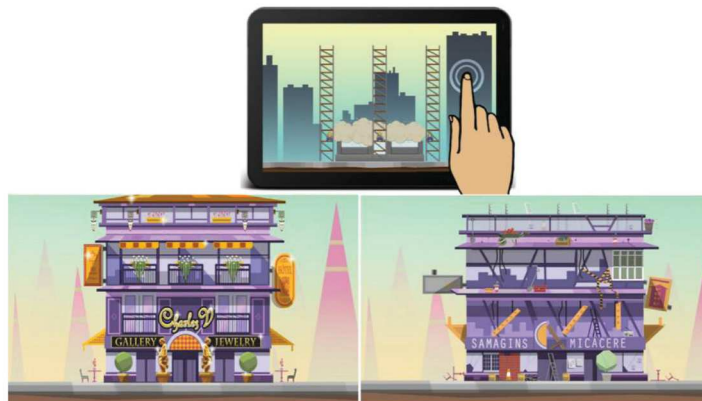


Fig. 1. Two examples of buildings generated by one patient, corresponding to a good performance (left building) and a bad performance (right building).

### 2.3. Experimental design

After inclusion in the study (V1), patients underwent a 6-week period of home-rehabilitation with the SG. Patients were phoned regularly during the home-rehabilitation period, corresponding to the V1–V2 interval, to ensure that they could use the game and the device. A half-day complete evaluation was conducted at each visit.

### 3. Assessments

At V1 and V2, the clinical status of the patients was tested with the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS [29]). Cognitive impairment was assessed by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA [30]) scale at V1 only. Patients' medication status was verified. Patients completed the Parkinson Disease Quality Questionnaire (PDQ-39 [31]) to assess quality of life in areas specific to PD.

Suitability of the game and satisfaction were evaluated by the French adaptation of the Suitability Evaluation Questionnaire (SEQ [32]) at the second visit (V2). This scale was the only one found in the literature to afford a global evaluation of an SG. It is based on the Short Feedback Questionnaire elaborated by Kizony [33], itself based on the Singer's Presence Questionnaire [34], which is more oriented to virtual environment assessment. The SEQ consists of 14 questions evaluating the device, the feeling of the user while using the device, and the game itself. In our study, we translated and adapted this questionnaire by using 9 questions, rated on a scale from 1 to 5, with a total score from 9 (poor suitability) to 45 (excellent suitability).

Rhythmic skills were assessed at each visit by a beat perception task, the Beat Alignment Test (BAT) [35] taken from the Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities (BAASTA) [36]. The BAT was chosen among the possible rhythmic tasks because it is a reliable index of participants' general rhythmic skills and highly correlated with synchronization capacities [37]. In the BAT, participants are asked to detect whether the tones of a metronome superimposed on a short musical excerpt are aligned or not to the beat of music. The sensitivity index ( $d'$ ) was calculated as an unbiased measure of detection performance, based on the number of Hits (when unaligned tones are correctly detected) and False alarms (when lack of alignment is incorrectly reported).  $d'$  is

the difference between the z-transform of Hits rate and False Alarm rate.

## 4. Results

### 4.1. Clinical and neurological evaluation

We included 16 right-handed participants (12 men), aged 50 to 77 years old. Patients' demographic and clinical characteristics at baseline are in Table 1. Four patients did not complete the SEQ. Therefore, SEQ data are available for only 12 participants.

### 4.2. Usability and compliance

#### 4.2.1. Time played

The mean time played over the 6 weeks of the rehabilitation protocol, number of sessions, and time per session are in Table 2, as are individual results. The mean total time played corresponded to 57.9% of the maximum expected playing time, and the mean time per session (16 min) to 53.3% of the expected session duration. Moreover, the mean number of sessions performed (20.56) was 114.2% of the maximum number of sessions. Of note, 6 patients played more than the 18 requested sessions, and 4 played less than 10.

#### 4.2.2. Mean score in Rhythm Workers and game achievement

The mean scores obtained in the game across the different levels of difficulty and the game achievement (world/level) are in Table 3 and the mean scores in the 9 worlds are in Fig. 2. We found important differences among the patients. Five patients were able to finish the game, and 5 could not end the first world (with 1 to 9 levels achieved). The mean score did not differ during the progression of the game (across the worlds).

#### 4.2.3. Results of SEQ

The mean and individual results for the SEQ test are in Table 4. Ten of 12 patients reported good to excellent suitability of the game (SEQ score > 23). The positive points associated with *Rhythm Workers* were the design and fun in playing the game and the user-friendly instructions. Nevertheless, some patients noted technical difficulties with the sound level, the levels of difficulty, and the use of the tablet device. Two patients were disturbed by increased tremor during finger tapping.

**Table 1**  
Demographic and clinical characteristics of patients with Parkinson disease (PD) at baseline.

Patient number	Age, years	Sex	PD evolution (years)	Dopa dosage (mg/d)	Freezing	MoCA	PDQ-39	MDS-UPDRS
1	68	M	20	862.5	Yes	25	74	19
2	51	F	4	1040	No	22	59	24
3	68	F	17	500	No	24	48	17
4	68	M	6	450	No	28	42	57
5	56	M	5	625	Yes	26	63	20
6	68	F	12	200	No	24	56	56
7	61	M	6	250	No	26	57	49
8	67	M	3	625	Yes	27	38	25
9	68	M	16	1000	Yes	26	48	27
10	77	M	10	350	Yes	27	22	35
11	72	M	23	425	Yes	22	72	51
12	68	M	9	35	No	27	NA	38
13	70	M	10	1300	No	26	16	42
14	64	M	10	NA	No	30	40	24
15	50	F	10	1400	No	27	78	4
16	64	M	2	360	No	30	16	15
Mean (SD)	65.00 (7.28)		10.19 (6.13)	628 (407)		26.06 (2.32)	48.60 (19.93)	31.44 (15.92)

NA: not available; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; PDQ-39: Parkinson Disease Questionnaire; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale

**Table 2**  
Individual and mean results for time played, number of sessions, and mean time per session.

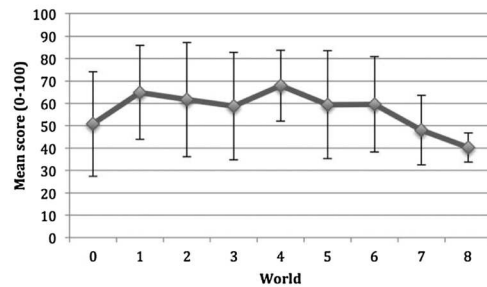
Patient number	Time played (min)	Number of sessions	Mean time per session (min)
1	63	4	15
2	121	5	20
3	300	21	14
4	407	22	19
5	223	10	22
6	577	52	11
7	198	13	15
8	236	20	12
9	181	13	14
10	265	19	14
11	367	55	7
12	441	15	29
13	27	3	9
14	247	21	12
15	290	20	14
16	1060	36	29
Mean (SD)	312.69 (243.45)	20.56 (15.27)	16 (6.35)

**Table 3**  
Individual results and mean game score attained during the rehabilitation program.

Patient number	World attained (World:Level)	Mean score attained
1	00:05	30
2	07:03	76.93
3	07:10	49.64
4	08:10	44.88
5	08:10	72.61
6	04:00	32.59
7	07:06	78.94
8	01:09	50.42
9	00:08	60.07
10	00:09	21.49
11	00:07	24.45
12	05:02	53.80
13	00:01	29.94
14	08:10	63.81
15	08:10	27.32
16	08:10	64.61
Mean (SD)		48.84 (19.4)

**4.2.4. Rhythmic skills evaluation: BAT**

The results obtained with the BAT before and after the training program are in Table 5. Higher *d'* values indicate better beat perception. Patients' detection of misaligned beats improved after the training program, as shown by an increase in the discrimina-



**Fig. 2.** Patients' mean scores obtained with *Rhythm Workers* for each of the 9 worlds. Data are mean (SD).

**Table 4**  
Individual and mean scores on the Suitability Evaluation Questionnaire (SEQ)<sup>a</sup>.

Patients	SEQ score
1	39
2	30
3	37
4	34
5	38
6	28
7	33
8	10
9	21
10	25
11	28
12	27
Mean (SD)	29.17 (8.2)

<sup>a</sup> Total score ranging from 9 to 45.

bility index ( $t(14) = 2.06, P < 0.05$ ). Five patients had lower scores at the end of the training period. However, note that most of the patients who did not show an increase in performance after the training performed very well before the training (patients 7, 15 and 16), which left little room for improvement.

**5. Discussion**

The aim of this pilot study was to test the suitability, use and adherence to a music-based training of rhythmic skills in PD with a dedicated SG on a tablet device. We showed that a 6-week period



**Table 5**

Patients' performance on the Beat Alignment Test before and after the training with the serious game.

Patient number	Before training ( <i>d'</i> )	After training ( <i>d'</i> )
1	1.44	1.25
2	2.42	3.27
3	0.23	1.76
4	0.69	1.33
5	2.78	2.92
6	1.50	0.76
7	3.92	3.69
8	2.20	2.42
9	2.38	3.17
10	0.97	2.15
11	0.68	2.15
12	NA	NA
13	1.43	1.94
14	3.08	3.27
15	3.93	3.43
16	3.69	3.43
Mean (SD)	2.09 (1.22)	2.46 (0.93)

NA: not available.

of self-rehabilitation at home with the game is feasible. Most of our patients (83%) reported good or excellent suitability of the SG. Nevertheless, adherence to the SG treatment was low considering our expectations: the mean total duration was 58% of the maximum expected playing time, and the mean time per session, 53% of the expected session duration. Notably, however, the patients played the game slightly more often than instructed: 14% played more sessions than expected.

The results point to a significant improvement in rhythmic skills after a training period with a dedicated SG, as shown by increased performance in a rhythm perception test. However, this finding, although promising, must be treated with caution, because of the lack of a control condition, the small sample size and the included patients being at an early stage of the disease. Hence, our results cannot be generalized to the PD population as a whole. Regardless, from our results, patients at an early stage of PD might be ideal targets for this kind of intervention and future rhythm-based self-rehabilitation programs.

More than half of the patients respected the instructions to play 18 sessions over 6 weeks. Yet, there were individual differences that are worth considering. Nine patients played more than the 18 requested sessions, and 4 played less than 10 sessions. This protocol involving 3 × 30 min of rehabilitation per week corresponds to the usual recommended time in rehabilitation programs [25] and also to the usual physiotherapy sessions prescribed in clinical practice in PD. For example, in a review of exergaming in PD [5], most of the protocols involved 30- to 60-min sessions during 4 to 8 weeks. Regarding the duration of the rehabilitation program, patients were expected to play overall 540 min divided into eighteen 30-min sessions spread over 6 weeks. In the tested sample, only 2 patients (patients 6 and 16) reached this goal, and 6 patients played more than half of the required duration. In contrast, the other half played less than half of the expected time. Unfortunately, we cannot compare this result with those from previous studies because to our knowledge, no study has investigated playing an SG on a tablet device in PD.

We chose 30-min sessions to increase adherence and avoid fatigability in PD patients. However, the difficulty of the game as well as its repetitiveness may explain why some patients did not play the instructed time in a session. A strategy to improve adherence to time instructions might be to provide a visual feedback of the playtime as proposed in other studies [38]. This information, not presented in the current version of our game, could be added in a future version. Another possibility is to limit

the instructed playtime to 15 min, which, as we could observe, was sufficient to improve rhythmic skills. Another point, which deserves particular attention, concerns the individual differences among patients. Given that the efficacy of RAS is linked to patients' rhythmic skills [39], future research could pinpoint factors that foster a positive response to rhythmic training with an SG. This identification will allow for individualizing the treatment to patient characteristics, thus maximizing its effectiveness, as recently proposed in gait training with RAS [40].

Patients' performance in the game resulted in scores across levels of difficulty, which may seem quite low (between 40 and 60/100). However, because of the construction of the game, this finding must be treated with caution. These scores cannot be used as an indicator of patient performance as in other studies [11,12]. Indeed, to unblock a level and to move to the next one, patients needed to exceed a 70-point score or perform 5 trials at the same level. This explains why 2 patients finished the game despite low scores, whereas other patients, although they obtained good scores, did not move to the next level.

To evaluate the suitability and the satisfaction with the game and the tablet device, the patients were administered a French adaptation of the SEQ [32] immediately after the rehabilitation program. Global satisfaction with *Rhythm Workers* was high, with 10 of 12 patients reporting good to excellent suitability (SEQ score > 23). Unfortunately, evaluating the suitability of an SG is not trivial, because there is no standard questionnaire. There is a paucity of studies on game suitability in PD [5]. In some studies, the performance during gaming was recorded without considering the learning effect [11,12], inferring that increasing performance reflects game suitability, which is highly debatable. Other authors created their own suitability questionnaires [14] based on Likert scales. Moreover, none of the previous studies evaluated the suitability of a tablet-based intervention. Note that scores were used in the game mainly to increase patients' motivation by providing positive reinforcement. The impact of such positive feedback has been widely explored in the literature [41,42].

Six weeks of game-based rhythmic self-rehabilitation with the SG were sufficient to improve patients' rhythmic skills as assessed by the BAT. This is a very promising result, suggesting that *Rhythm Workers* may provide a good and cost-effective solution for rhythmic training via tapping in PD. In recent studies, our research team showed that patients who positively responded to auditory cueing had better scores on the BAT [19,40]. Therefore, improving perceptual rhythmic skills is critical to pave the way for rhythmic-based gait re-education. Nevertheless, these results are still preliminary and await confirmation with other measures of rhythmic abilities and including a larger sample of patients and a control group. Note that because the BAT is a perceptual task, the improvement in rhythmic skills cannot be ascribed merely to motor practice throughout the program.

The small sample size and lack of a control group or control condition are the main limitations of this pilot study. Moreover, we did not assess patients' involvement in using the game at home, which would have provided further information about usability. A randomized clinical trial including a control group performing a non-rhythmic task is currently under way and will provide significant information about the specificity of the training with *Rhythm Workers* for rhythmic skills.

## 6. Conclusion

We lack studies examining self-rehabilitation of rhythmic skills using a SG on a tablet device in PD. This pilot study shows good to excellent suitability of an SG – *Rhythm Workers* – for this purpose and the feasibility of an at-home rehabilitation program using the game in PD. Adherence and real use of the SG should be improved



in future versions of the application. This first evidence of a positive effect of *Rhythm Workers* on rhythm perception suggests that SGs may be a promising avenue for successful rehabilitation of rhythmic abilities in patients with PD.

#### Financial support

This study was supported by a CIFRE grant to VB, in collaboration with the company NaturalPad, a Junior Grant from the Institut Universitaire de France to SDB, and a SOFMER (French Society of Physical Medicine and Rehabilitation) grant to CD.

#### Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

#### References

- Annetta LA. The "I"s" have it: a framework for serious educational game design. *Rev Gen Psychol* 2010;14:105–12. <http://dx.doi.org/10.1037/a0018985>.
- Laver KE, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:160–1. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008349.pub2>.
- Morin-Moncet O, Therrien-Bianchet J-M, Ferland MC, Théoret H, West GL. Action video game playing is reflected in enhanced visuomotor performance and increased corticospinal excitability. *PLoS One* 2016;11:e0169013. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0169013>.
- Béglé V, Di Loreto I, Seilles A, Dalla Bella S. Music Games: potential application and considerations for rhythmic training. *Front Hum Neurosci* 2017;11:273. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2017.00273>.
- Barry G, Galna B, Rochester L. The role of exergaming in Parkinson's disease rehabilitation: a systematic review of the evidence. *J Neuroeng Rehabil* 2014;11:33. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-0003-11-33>.
- Martínez-Pernía D, Núñez-Huasaf J, Del Blanco A, Ruiz-Tagle A, Velásquez J, Gomez M, et al. Using game authoring platforms to develop screen-based simulated functional assessments in persons with executive dysfunction following traumatic brain injury. *J Biomed Inform* 2017;74:71–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2017.08.012>.
- Burns P, Kressler J, Nash MS. Physiological responses to exergaming after spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2012;18:331–9. <http://dx.doi.org/10.1310/sci.1804-331>.
- McCallum S, Boletis C. Dementia Games: a literature review of dementia-related serious games. In: Ma M, Oliveira MF, Petersen S, Hauge JB, editors. *Serious Games Development and Applications*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2013. p. 15–27.
- Lozano-Quilis J-A, Gil-Gómez H, Gil-Gómez J-A, Albiol-Pérez S, Palacios-Navarro G, Fardoun HM, et al. Virtual rehabilitation for multiple sclerosis using a Kinect-based system: randomized controlled trial. *JMIR Serious Games* 2014;2:e12. <http://dx.doi.org/10.2196/games.2933>.
- Kassee C, Hunt C, Holmes MWR, Lloyd M. Home-based Nintendo Wii training to improve upper-limb function in children ages 7 to 12 with spastic hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med* 2017;10:145–54. <http://dx.doi.org/10.3233/PRM-170439>.
- dos Santos Mendes FA, Pompeu JE, Modenesi Lobo A, Guedes da Silva K, Oliveira TDP, Peterson Zomignani A, et al. Motor learning, retention and transfer after virtual-reality-based training in Parkinson's disease—effect of motor and cognitive demands of games: a longitudinal, controlled clinical study. *Physiotherapy* 2012;98:217–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physio.2012.06.001>.
- Pompeu JE, Arduini LA, Botelho AR, Fonseca MBF, Pompeu SMAA, Torriani-Pasin C, et al. Feasibility, safety and outcomes of playing Kinect Adventures™ for people with Parkinson's disease: a pilot study. *Physiotherapy* 2014;100:162–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physio.2013.10.003>.
- Pompeu JE, dos Santos Mendes FA, da Silva KG, Lobo AM, de Paula Oliveira T, Zomignani AP, et al. Effect of Nintendo Wii™-based motor and cognitive training on activities of daily living in patients with Parkinson's disease: a randomised clinical trial. *Physiotherapy* 2012;98:196–204. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physio.2012.06.004>.
- Assad O, Hermann R, Lilla D, Mellies B, Meyer R, Shevach L, et al. Motion-based games for Parkinson's disease patients. In: Anacleto JC, Fels S, Graham N, Kapralos B, El-Nasr MS, Stanley K, editors. *Entertainment Computing – ICEC 2011*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2011. p. 47–58.
- Jones CRG, Jahanshahi M. Motor and perceptual timing in Parkinson's disease. *Adv Exp Med Biol* 2014;829:265–90. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-1782-2\\_14](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-1782-2_14).
- Grahn JA, Brett M. Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson's disease. *Cortex* 2009;45:54–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2008.01.005>.
- Benoit C-E, Dalla Bella S, Farrugia N, Obrigh H, Mainka S, Kotz SA. Musically cued gait-training improves both perceptual and motor timing in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci* 2014;8:494. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.00494>.
- Lim I, van Wegen E, de Goede C, Deutecom M, Nieuwboer A, Willems A, et al. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil* 2005;19:695–713. <http://dx.doi.org/10.1191/0269215505cr906oa>.
- Cochén De Cock V, Dotov DG, Ihalainen P, Béglé V, Galtier F, Lebrun C, et al. Rhythmic abilities and musical training in Parkinson's disease: do they help? *Npj Park Dis* 2018;4:8. <http://dx.doi.org/10.1038/s41531-018-0043-7>.
- Ford MP, Malone LA, Nyikos I, Yelissety R, Bickel CS. Gait training with progressive external auditory cueing in persons with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1255–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2010.04.012>.
- Dalla Bella S, Benoit C-E, Farrugia N, Schwartze M, Kotz SA. Effects of musically cued gait training in Parkinson's disease: beyond a motor benefit. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1337:77–85. <http://dx.doi.org/10.1111/nvas.12651>.
- Nombela C, Hughes LE, Owen AM, Grahn JA. Into the groove: can rhythm influence Parkinson's disease? *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:2564–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.003>.
- Ghai S, Ghai I, Schmitz G, Effenberg AO. Effect of rhythmic auditory cueing on parkinsonian gait: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8:1–19. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-16232-5>.
- Nieuwboer A. Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson's disease: a rehabilitation perspective. *Mov Disord* 2008;23:475–81. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21978>.
- Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, van Wegen E, Willems AM, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:134–40. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2006.097923>.
- Harris DM, Rantalainen T, Muthalib M, Johnson L, Teo W-P. Exergaming as a viable therapeutic tool to improve static and dynamic balance among older adults and people with idiopathic Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2015;7:167. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2015.00167>.
- Béglé V, Seilles A, Dalla Bella S. *Rhythm Workers: a music-based serious game for training rhythm skills*. Music Sci 2018 [In Press].
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–42.
- Goetz CG. Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): a new scale for the evaluation of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2010;166:1–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2009.09.001>.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
- Auquier P, Sapin C, Ziegler M, Tison F, Destée A, Dubois B, et al. Validation of the French language version of the Parkinson's Disease Questionnaire – PDQ-39. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:41–50.
- Gil-Gómez J-A, Gil-Gómez H, Lozano-Quilis J-A, Manzano-Hernández P, Albiol-Pérez S, Aula-Valero C, SEQ: Suitability Evaluation Questionnaire for virtual rehabilitation systems. Application in a virtual rehabilitation system for balance rehabilitation. *Proc. 7th Int. Conf. Pervasive Comput. Technol. Healthc., ICST, Brussels, Belgium: ICST (Institute for Computer Sciences, Social-Informatics and Telecommunications Engineering); 2013. p. 335–8. http://dx.doi.org/10.4108/icst.pervasivehealth.2013.252216.*
- Kizony R, Katz N, (Tamar) Weiss PL. Adapting an immersive virtual reality system for rehabilitation. *J Vis Comput Animat* 2003;14:261–8. <http://dx.doi.org/10.1002/vjs.323>.
- Witmer BG, Singer MJ. Measuring presence in virtual environments: a presence questionnaire. *Presence Teleoperators Virtual Environ* 1998;7:225–40. <http://dx.doi.org/10.1162/105474698565688>.
- Iversen JR, Patel AD. The Beat Alignment Test (BAT): surveying beat processing abilities in the general population. In: Miyazaki K, Hiraga Y, Adachi M, Nakajima Y, Tsuzaki M, editors. *Proc. 10th Int. Conf. Music Percept. Cogn. Adelaide: Causal Productions; 2008. p. 465–8*.
- Dalla Bella S, Farrugia N, Benoit C-E, Béglé V, Verga L, Harding E, et al. BAASTA: Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities. *Behav Res Methods* 2017;49:1128–45. <http://dx.doi.org/10.3758/s13428-016-0773-6>.
- Puyjarinet F, Béglé V, Lopez R, Dellacherie D, Dalla Bella S. Children and adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder cannot move to the beat. *Sci Rep* 2017;7:11550. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-11295-w>.
- van den Heuvel MRC, Kwakkel G, Beek PJ, Berendse HW, Daffertshofer A, van Wegen EEH. Effects of augmented visual feedback during balance training in Parkinson's disease: a pilot randomized clinical trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1352–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.09.022>.
- Dalla Bella S, Benoit C-E, Farrugia N, Keller PE, Obrigh H, Mainka S, et al. Gait improvement via rhythmic stimulation in Parkinson's disease is linked to rhythmic skills. *Sci Rep* 2017;7:42005. <http://dx.doi.org/10.1038/srep42005>.
- Dalla Bella S, Dotov DG, Bardy BG, Cochén De Cock V. Individualization of music-based rhythmic auditory cueing in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2018. <http://dx.doi.org/10.1111/nvas.13859> [In Press].
- Petersen K, Van Wouwe N, Stark A, Lin Y-C, Kang H, Trujillo-Diaz P, et al. Ventral striatal network connectivity reflects reward learning and behavior in patients with Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2018;39:509–21. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.23860>.
- Silvonen AJ, Särkämö T, Leo V, Tervaniemi M, Altenmüller E, Soinila S. Music-based interventions in neurological rehabilitation. *Lancet Neurol* 2017;16:648–60. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30168-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30168-0).

### 3.5 Effets d'un entraînement rythmique sur les coordinations oro-faciale, manuelle, et de la marche

Après avoir mis en évidence des liens étroits entre trois effecteurs rythmiques, et en s'appuyant sur la possibilité d'entraîner les capacités rythmiques à l'aide d'un SG, nous avons voulu tester, dans la MP, les effets de la pratique de *Rhythm Workers* sur les coordinations motrices oro-faciale, manuelle et de marche. L'hypothèse était que la pratique du jeu sérieux pouvait avoir un impact positif sur l'ensemble de ces domaines moteurs. La littérature fournit de très nombreux exemples d'effets bénéfiques imputables à un entraînement rythmique ou à un indiçage auditif externe dans la MP. Notamment, dans le domaine de la marche, un indiçage auditif rythmique permet d'observer des bénéfices immédiats sur les paramètres spatio-temporels (voir Ghai *et al.*, 2018, pour une revue). La littérature indique de plus qu'un entraînement rythmique basé sur un indiçage auditif (métronome) et effectué au domicile du patient peut s'avérer efficace sur différents paramètres (*e.g.*, Nieuwboer *et al.*, 2007). L'originalité de notre travail a été de se focaliser sur les effets de l'entraînement rythmique sur *plusieurs* domaines moteurs. Parallèlement, nous voulions vérifier si les patients s'amélioreraient dans la sphère perceptive avec la pratique de *Rhythm Workers*.

L'étude a porté sur 33 sujets parkinsoniens (âge moyen : 68,4 ans  $\pm$  7,3) testés sous médication optimale, et recrutés au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier (stade Hoehn & Yahr : 2-3). Les patients ont été répartis en trois groupes : *i*) un groupe *Rhythm Workers*, *ii*) un groupe *Tetris*, et *iii*) un groupe contrôle sans intervention. Les patients du groupe *Rhythm Workers* et du groupe *Tetris* étaient invités à pratiquer l'un ou l'autre des jeux au moins 4 fois par semaine, à raison de 30 mn par session, sur une période de 6 semaines. Les sujets du groupe contrôle, eux, n'étaient pas invités à prendre part à une forme d'entraînement. Un design pré- post test a permis d'étudier les effets des interventions auprès des patients. Les résultats ont montré que seul le jeu *Rhythm Workers* induisait des effets bénéfiques sur les coordinations oro-faciales et manuelles (avec indiçage), et permettaient de maintenir à un niveau stable les performances rythmiques de marche, contrairement aux sujets du groupe *Tetris*. De façon très importante, nous avons noté dans le groupe *Rhythm Workers* que l'amélioration des capacités rythmiques motrices s'accompagnait d'une amélioration des capacités rythmiques perceptives.

Un transfert d'effets positifs imputables à un entraînement rythmique est donc mis en évidence pour la première fois dans la MP.

### 3.6 Article 3

*Rhythmic training with a serious game lowers  
orofacial, manual, and gait variability in  
Parkinson's disease*

Frédéric Puyjarinet, Valentin Bégel, Christian Gény, Valérie Driss, Marie-Charlotte Cuartero, Valérie Cochen De Cock, Serge Pinto, & Simone Dalla Bella (en préparation).

## **Rhythmic training with a serious game lowers orofacial, manual, and gait variability in Parkinson's disease**

Frédéric Puyjarinet <sup>a,\*</sup>, Valentin Bégel <sup>b</sup>, Christian Gény <sup>c</sup>, Valérie Driss <sup>d</sup>, Marie-Charlotte Cuartero <sup>e</sup>, Valérie Cochen De Cock <sup>a,d,f,g</sup>, Serge Pinto <sup>e,s</sup>, and Simone Dalla Bella <sup>a,h,i,s,\*</sup>

<sup>a</sup> EuroMov Laboratory, University of Montpellier 700 Avenue du Pic Saint Loup, 34090 Montpellier, France

<sup>b</sup> McGill University, 2001 McGill College Avenue, H3A 1G1, Montreal, Quebec

<sup>c</sup> Neurology Department, CHRU of Montpellier, 80 Avenue Augustin Fliche, 34000 Montpellier, France

<sup>d</sup> Investigation Clinic Center, CHRU of Montpellier, 80 Avenue Augustin Fliche, 34000 Montpellier, France

<sup>e</sup> Aix Marseille Univ, CNRS, LPL, Aix-en-Provence, France

<sup>f</sup> Neurology Department, Beau Soleil Clinic, 119 Avenue de Lodève, 34070 Montpellier, France

<sup>g</sup> Inserm, Montpellier, France;

<sup>h</sup> International Laboratory for Brain, Music and Sound Research (BRAMS), 1430 Boulevard du Mont-Royal, Montreal, QC H2V 2J2, Canada

<sup>i</sup> Department of Psychology, University of Montreal, 2900 Boulevard Edouard-Montpetit, Montréal, QC H3T 1J4, Montreal, Canada

### **\* Corresponding Authors:**

Frédéric Puyjarinet, frederic.puyjarinet@etu.umontpellier.fr  
+33 (0)434 432 649

Simone Dalla Bella, simone.dalla.bella@umontreal.ca  
1- 514 343-6111 #44069

<sup>s</sup> Shared senior authorship.

## **Abstract**

Rhythm disorders, across orofacial, manual and gait motor domains, are a hallmark of Parkinson's disease (PD). To date, it is still unclear whether these disorders result from a common cause, like impaired central mechanisms supporting rhythm treatment (general dysrhythmia). This possibility is supported by correlations in rhythm impairments found across motor domains and with rhythm perception. Nevertheless, causal evidence is still lacking. Here we demonstrated that the benefits of manual rhythm-based intervention, implemented in a tapping serious game on tablet, transfer to other motor domains. PD patients were asked to play a serious game training rhythmic skills (n = 10), a non-rhythmic video game (n = 11), or no game (n = 12, control group). Patients played the game at home for 6 weeks. We tested rhythmic abilities in orofacial, manual and gait motor domains and rhythm perception before and after the training period. Only patients who received the rhythmic training improved their orofacial and manual performance (i.e., lowered motor variability). This beneficial effect was linked to an improvement of rhythm perception due to the rhythmic training. These findings provide robust evidence in support of a general dysrhythmia in PD and pave the way to technology-driven interventions aiming at alleviating rhythm-related motor deficits in PD such as hypokinetic dysarthria or gait impairment in complement to more traditional therapeutic approaches.

**Keywords:** Parkinson's disease; Rhythmic training; Orofacial diadochokinesis; Finger tapping; Gait



## Introduction

Beyond cardinal symptoms of Parkinson's disease (PD), severe rhythm deficits encompassing different motor domains are typically reported. These deficits manifest in heightened rhythmic variability of upper-limb, orofacial, and gait tasks (Benoit et al., 2014; Lowit et al., 2018; Skodda, Flasskamp, & Schlegel, 2010). Rhythm deficits are not confined to motor tasks, though. They extend to rhythm perception tasks (e.g., detecting the beat in a rhythmic auditory sequence), in the absence of motor output (Benoit et al., 2014; Grahn & Brett, 2009). A parsimonious explanation of extensive rhythm deficits in PD is that they may be caused by an impaired central mechanism underpinning rhythm processing (*general dysrhythmia* or *unique dysrhythmia*; Cantiniaux et al., 2010; Tolleson et al., 2015; Puyjarinet et al., 2019; Skodda et al., 2011). Only a handful of studies addressed this question, and evidence is of a correlational nature. Rhythmic parameters of gait and speech (e.g., walking cadence and speech rhythmicity) are tightly linked (Cantiniaux et al., 2010), and motor rhythmic variability is closely related across different effectors – upper and lower limbs (manual, walking) and orofacial - in PD (Puyjarinet et al., 2019). Most importantly, the severity of rhythm deficits in these motor domains can be predicted by perceptual (*i.e.*, non-motor) rhythmic abilities, thereby pointing towards a central impaired mechanism. Thus we lack strong evidence about a causal role of a general rhythm impairment underpinning motor and perceptual rhythm deficits in PD.

The possibility that rhythmic deficits in PD stem from a common source drives the following causal prediction: beneficial effects of a rhythm-based intervention on a given effector are expected to transfer to other effectors. To test this hypothesis, we trained a group of PD patients with a manual serious game developed in our lab (*Rhythm Workers*; Bégel et al., 2018) –specifically designed for training perceptual and motor rhythmic skills via tapping and previously validated in PD (Dauvergne et al., 2018). Another patient group was trained with a non-rhythmic game (*Tetris*, Green & Bavelier, 2003; Nouchi et al., 2012), and a third group received no training (controls). The rhythmic motor performance and perception of the patients, pre- and post-intervention, were compared in the orofacial, manual, and gait domains.

## Methods

### Patients

Thirty-three PD patients (mean age: 68.40, SD: 7.32; 6 females; age range: 50-82), participated in the experiment. PD was diagnosed from 2 to 25 years prior to this experiment (mean duration: 10.13, SD: 5.69) in accordance with the UK Brain Bank criteria<sup>34</sup>. Patients were under optimal medication (60–90 min after their usual morning dose), which was stable for at least 4 weeks prior to the examination. This study was approved by the local Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes, Montpellier University Hospital, France; CPP N°2015-A01090-49). All participants signed an informed consent in accordance with the Helsinki Declaration (Williams, 2008). Descriptive statistics of demographic, clinical and cognitive information and comparisons between the three groups are summarized in Table 1.

### Experimental design

PD patients were randomly assigned to one of the three experimental groups: *i) Rhythm Workers* (rhythm training group), *ii) Tetris* (non-rhythm training group), and *iii) PD control* group, without intervention. Patients who played with *Rhythm Workers* were asked to synchronize their taps to the auditory rhythmic stimuli provided by the serious game (metronomes or musical sequences; Begel et al., 2018; Dauvergne et al., 2018). The synchronization between finger taps and stimulus rhythm determines the performance and the progression through difficulty levels. Feedback is provided to the player about the quality of synchronization. Patients of the *Tetris* group were asked to play the the so-called classical game, which has been used in previous studies as an active control condition (Green & Bavelier, 2003; Nouchi et al., 2012). The patients played the games (*Rhythm Workers* and *Tetris*), implemented on similar tablet devices (LG G Pad 8.0 model) provided by the experimenters, for at least 30 min, 4 times a week, during a period of 6 weeks  $\pm$  2 days. A pre- vs. post-intervention design was used to assess orofacial, gait, manual and perceptual rhythmic performance in the three groups.



**Table 1.** Participants' demographic and clinical characteristics.

	<b>Rhythm Workers©</b>		<b>Tetris©</b>		<b>PD control group</b>		<b>P value</b>
	Mean (range)	n	Mean (range)	n	Mean (range)	n	
<b>Demographic</b>							
Age (years)	66.85 (50-77)	12	67.73 (67-56)	11	70.33 (63-79)	12	0.46
Females	-	4	-	1	-	1	0.50
Males	-	8	-	10	-	11	0.50
Disease duration (years)	9.92 (2-25)	12	9.63 (2-23)	11	10.27 (6-18)	12	0.21
<b>Clinical characteristics</b>							
MDS-UPDRS							
Total score	65.46 (32-102)	12	57.00 (24-88)	11	56.73 (34-79)	12	0.50
Motor subscore (part III)	29.00 (3-51)	12	26.27 (10-39)	11	29.91 (20-46)	12	0.74
Speech item (3.1)	1.46 (0-3)	12	1.0 (0-2)	11	1.18 (0-3)	12	0.51
Finger tapping item (3.4)	2.50 (0-5)	12	2.26 (0-4)	11	1.93 (0-4)	12	0.13
Gait item (3.10)	1.63 (0-2)	12	1.29 (0-2)	11	1.59 (0-2)	12	0.54
Hoehn & Yahr score	2.23 (2-3)	12	2.18 (2-3)	11	2.27 (2-3)	12	0.88
<b>Cognitive assessment</b>							
MoCA	25.77 (22-30)	12	25.00 (19-28)	12	25.73 (20-30)	12	0.77

*P* values are results of one way ANOVAs comparing all the successive variables for the three groups. MDS-UPDRS: Movement Disorder Society– Unified Parkinson's disease Rating Scale (Goetz, 2010); MoCA: Montreal Cognitive Assessment (Nasreddine et al., 2005).

### **Rhythmic skill assessments**

For testing the effect of the games' intervention on rhythmic skills, we used classical orofacial, manual, gait and perceptual rhythmic tasks, which have all been previously described and studied (Puyjarinet et al., 2019). Orofacial rhythmic ability was tested with an oral diadochokinesis task (i.e., repetition of the pseudoword *pataka*). Manual and perceptual rhythmic skills were assessed asking participants to finger-tap to the beat of rhythmic auditory stimuli, and to perceive the beat synchrony in a perception task, respectively (Dalla Bella et al.,

2017). Finally, gait was tested by asking participants to walk along a computerized walkway (GAITRite© 301 system).

### **Variables and analyses**

Participants' rhythmic performance was assessed across the motor domains by computing the variability, *i.e.*, the standard deviation – SD – of event intervals in the rhythmic tasks (the higher the variability, the worse the performance): inter-vowel intervals – IVIs – for the *orofacial rhythmic variability* ; inter-tap intervals – it is – for the *manual rhythmic variability* ; and stride time intervals – STIs – for the *gait rhythmic variability*, *see* Puyjarinet et al., 2019 for details). For assessing perceptual rhythmic skills, a beat perception score was obtained in the rhythm perception task (*d*-prime) (Dalla Bella et al., 2017). In this case, the higher the score, the better the performance. For both intervention groups (*i.e.*, *Rhythm Workers* and *Tetris* groups), data were converted into *Z*-scores relatively to the performance of PD control group patients.

To test the effect of interventions on rhythmic variability across the different motor domains, we used mixed-design ANOVAs to compare performance of *Rhythm Workers* and *Tetris* groups, where Session (*i.e.*, pre- vs. post-intervention) was the within-subject factor, and Group (*Tetris* vs. *Rhythm Workers*) the between-subject factor. We further assessed whether demographic, clinical, and cognitive variables would influence rhythmic performance by successively including them as covariates in the ANOVAs. In addition, to compare the effects of the interventions on the motor rhythmic performances to the rhythm perception, we calculated [post-pre]intervention difference scores. We compared the two groups with a one-tailed Welch's *t*-test. Moreover, one-tailed Pearson correlation between [post-pre]intervention difference scores for motor and perceptual tests was calculated. Most data were normally distributed according to Shapiro–Wilk test, and whenever they were not, non-parametric tests were used. Statistics were computed using *JASP* software (JASP Team, 2016). All significant effects were set at  $P \leq 0.05$ .

## Results

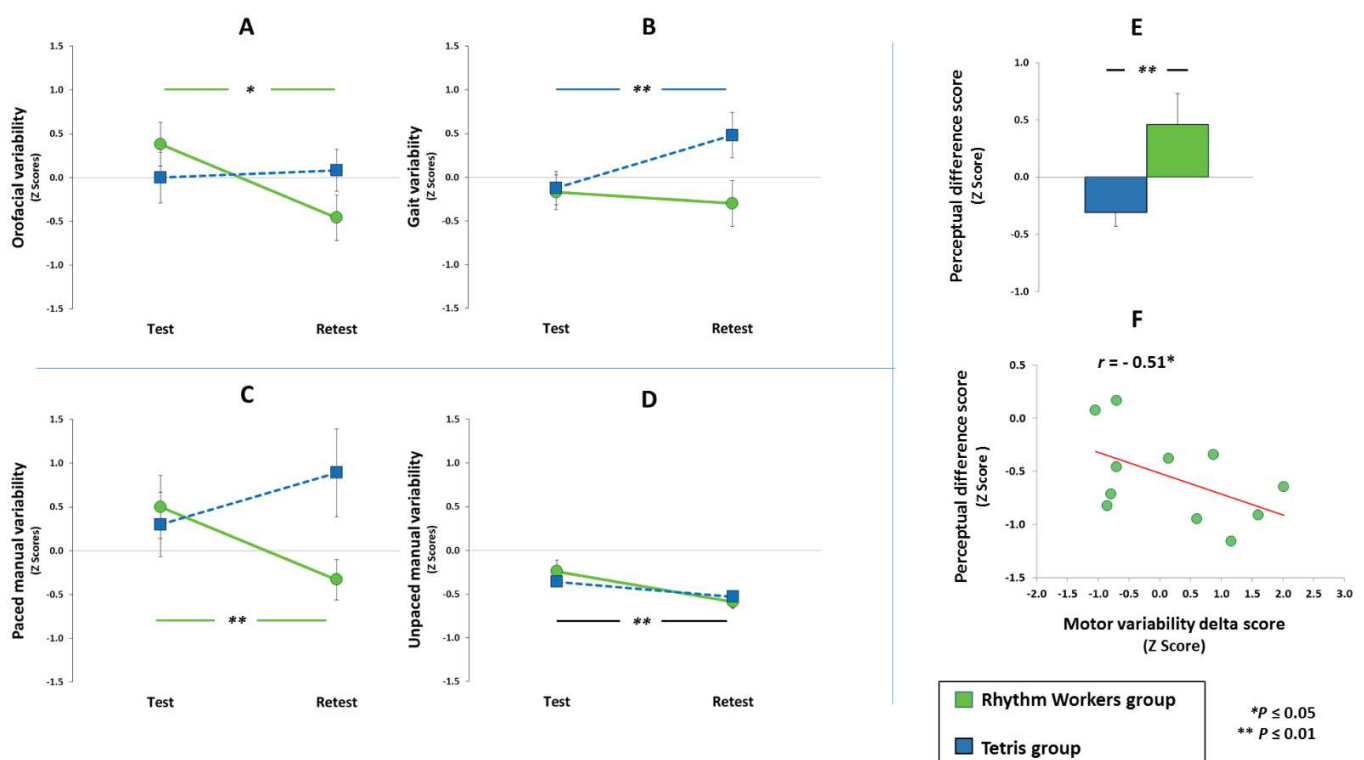
### Rhythmic motor performance

The effects of the interventions on rhythmic performance in the three domains are reported in Figure 1. The effect of the intervention on orofacial rhythmic performance varied as a function of the group [Session x Group interaction:  $F_{(1,21)} = 6.04$ ,  $P = 0.02$ ,  $\eta^2 = 0.19$ ; Figure 1.A]. Patients in the *Rhythm Workers* group reduced their orofacial variability after the intervention [ $t_{(11)} = 2.55$ ,  $P = 0.01$ ,  $d = 0.73$ ]; no effect of the intervention was found in the *Tetris* group ( $P = 0.70$ ). We found similar effects of the rhythmic intervention on paced manual rhythmic variability [Session x Group interaction:  $F_{(1,21)} = 5.74$ ,  $P = 0.02$ ,  $\eta^2 = 0.23$ ; Figure 1.C]. Patients in the *Rhythm Workers* group were less variable after the training ( $t = 2.50$ ,  $P = 0.01$ ), with no effect in the *Tetris* group ( $P = 0.86$ ). Both *Tetris* and *Rhythm Workers* reduced the unpaced manual rhythmic variability [Session effect:  $F_{(1,19)} = 13.67$ ,  $P < 0.01$ ,  $\eta^2 = 0.39$ ; Figure 1.D]. There was neither a Session x Group interaction, nor a main effect of Group ( $P_s > 0.21$ ). The results were less clear when considering the effect of rhythmic training on gait. The Session x Group interaction failed to reach significance for rhythmic gait variability [ $F_{(1,19)} = 3.55$ ,  $P = 0.07$ ,  $\eta^2 = 0.14$ ; Figure 1.B]. Only patients in the *Tetris* group were negatively influenced by the training, by showing more variability post-intervention than before ( $t_{(9)} = -1.76$ ,  $P = 0.05$ ,  $d = -0.55$ ). Patients in the *Rhythm Workers* group were not significantly affected by the training ( $P = 0.26$ ).

Results regarding the PD control group showed that patients who did not benefit from any intervention did not improve their rhythmic performance between [pre-post]intervention assessment (all  $P_s > 0.32$  in orofacial, manual, and gait domains). For the intervention groups, descriptive statistics for rhythmic performance at [pre-post]intervention assessment are summarized in Table S1 (Supplementary information). We investigated the time spent to play in each group and compared each other. Results indicated that *Tetris* patients (mean practice time: 21.3 hours) played more than *Rhythm Workers* participants did (mean practice time: 4.8 hours,  $W = 18$ ,  $P < 0.01$ , rank-biserial correlation = -0.72).

### Rhythm perception and correlation with motor tasks

The two interventions had different effects on the raw performance in the rhythm perception task ( $t_{(15,63)} = 2.62, P < 0.01, d = 1.08$ , Figure 1.E). Patients who played with *Rhythm Workers* improved their performance ( $Z = 1.62, P = 0.05, d = 0.46$ ), while patients playing with *Tetris* tended to worsen their performance, a result which did not reach statistical significance ( $Z = -1.08, P = 0.139$ ). The reduction of rhythmic variability was linked to improvement in rhythm perception performance ( $r = -0.51; P = 0.05$ ; Figure 1.F) in the *Rhythm Workers* group. This was not observed in the *Tetris* group ( $P = 0.84$ ). Using age, disease duration, MDS-UPDRS total and motor scores, Hoehn & Yahr stage, and the MoCA score as covariates in the aforementioned ANOVAs did not modify the results relative to orofacial, manual (paced and unpaced) and gait rhythmic variability (Session x Group interaction remained significant in orofacial and manual domains, with  $P_s < 0.05$ , and all  $P_s > 0.07$  in the gait domain).



**Figure 1.** Performance of patients playing *Rhythm Workers* and *Tetris* in the rhythmic oral diadochokinesis (A), gait (B), unpaced manual (C), and paced manual (D) tasks. Panel E displays the difference between post- and pre-training for the two groups. Panel F depicts the link between this difference in the rhythm perception task (perceptual difference score) and rhythmic variability averaged across motor domains (motor variability difference score) for the *Rhythm Workers* group. For the perceptual difference score, the higher the score, the greater the improvement of performance between pre- and post-intervention; the opposite is true for the motor variability difference score.

## Discussion

Increased variability in rhythmic tasks has been consistently documented in PD. Here, we demonstrated that PD patients who benefited from a rhythmic training using a tapping SG improved the performance (i.e., reduced the variability) in orofacial and paced manual rhythmic tasks. These effects were maintained after we controlled for patients' clinical characteristics such as disease duration, motor and cognitive assessments. Critically, we demonstrated that the reduction of motor variability was linked to the improvement of rhythm perception resulting from the rhythmic training. These results provide robust causal evidence in support of the hypothesis of a general dysrhythmia in PD, and consistent with our previous work (Puyjarinet et al., 2019).

Which cerebral mechanisms are likely to underpin these cross-effector transfer effects? A pivotal notion in explaining these effects may be connected to the broader concept of predictive timing, which consists in the ability to predict accurately the upcoming event (e.g., the next syllable, the next step, etc., see Large & Jones, 1999; Piras & Coull, 2011; Schwartz & Kotz, 2013), based on the regular temporal structure of a sequence. The mechanisms underlying predictive timing are known to engage basal-ganglia-thalamo-cortical and cerebello-thalamo-cortical networks in the ability to correctly predict future onsets, with specific involvement of parietal and dorsal-premotor cortices (Coull, Cheng, & Meck, 2011; Coull & Nobre, 2008; Kotz & Schwartz, 2011; Piras & Coull, 2011; Schwartz & Kotz, 2013). Rhythmic training is likely to act on predictive timing mechanisms, potentially leading to the global improvement of prediction (assessable by the rhythm perception task) and inducing more specifically positive effects that span across different motor effectors. Notably, the fact that rhythm perception selectively improved in our study by rhythmic training, and not in the *Tetris* condition, supports the hypothesis of a central predictive mechanism relatively independent of the motor output. Therefore, our rhythmic training may have induced beneficial effects on such predictive networks and structures. It has to be reminded, also, that such changes are partly function of the dopaminergic system: in our study, PD patients were under optimal medication state.

These findings have major clinical consequences. A home-based rhythmic training via SG in PD patients may alleviate symptoms such as orofacial incoordination – which typically

manifests in PD hypokinetic dysarthria (Atkinson et al., 2015; Lowit et al., 2018) - or progressive rhythmic alteration of gait, which is known to be closely related to fall risks (Hausdorff, Rios, & Edelberg, 2001). Generally, and in spite of the paucity of studies, some SG specially designed for training peculiar functions (e.g., predictive timing function in our case) may effectively induce tangible effects that extend to others, putatively improving patients' daily living (e.g., by limiting risk falls, or ameliorating oral communication). Further studies are needed to better understand the potential of such new technologies, and how they can complement more traditional therapeutic approaches (Perrochon et al., 2019; Wiemeyer et al., 2012).

**Data availability:** The datasets generated and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

**Acknowledgements:** This research was funded by a Junior Grant to the Institut Universitaire de France (IUF) to SDB.

**Competing interests:** All authors declare no financial or other conflicts of interest.

**Author contributions:** FP, VB, CG, VD, MCC, VCDC, SP and SDB substantially contributed to the design of the experiment, revised the work, approved the completed version, and addressed the questions related to the accuracy and integrity of the work. FP, VB, CG and SDB conducted the experiments. FP and SDB analyzed the results. FP, SP and SDB contributed to writing the manuscript.

## REFERENCES

- Atkinson-Clement, C., Sadat, J., & Pinto, S. (2015). Behavioral treatments for speech in Parkinson's disease: meta-analyses and review of the literature. *Neurodegenerative Disease Management*, 5(3), 233-248.
- Bégel, V., Seilles, A., & Dalla Bella, S. (2018). Rhythm Workers: a music-based serious game for training rhythm skills. *Music & Science*, 1, 1-16.
- Benoit, C.-E., Dalla Bella, S., Farrugia, N., Obrig, H., Mainka, S., & Kotz, S. A. (2014). Musically cued gait-training improves both perceptual and motor timing in Parkinson's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 494.
- Cantinioux S., Vaugoyeau, M., Robert, D., Horrelou-Pitek, C., Mancini, J., Witjas, T., Azulay, J.P. (2010). Comparative analysis of gait and speech in Parkinson's disease: hypokinetic or dysrhythmic disorders? *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 81(2), 177-184.
- Coull, J. T., Cheng, R. K., & Meck, W. H. (2011). Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 3-25.
- Coull, J.T., & Nobre, A. (2008). Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 137-44.
- Dalla Bella, S., Farrugia, N., Benoit, C. -E., Bégel, V., Verga, L., Harding, E., & Kotz, S. A. (2017a). BAASTA: Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities. *Behavior Research Methods*, 49, 1128-1145.
- Dauvergne, C., Bégel, V., Gény, C., Puyjarinet, F., Laffont, I., & Dalla Bella, S. (2018). Home-based training of rhythmic skills with a serious game in Parkinson's disease: Usability and acceptability. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 61(6), 380-385.
- Goetz, C.G. (2010). Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): a new scale for the evaluation of Parkinson's disease. *Revue Neurologique*, 166, 1-4.
- Grahn, J. A., & Brett, M. (2009). Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson's disease. *Cortex*, 45(1), 54-61.
- Green, C. S., & Bavelier, D. (2003). Action video game modifies visual selective attention. *Nature*, 423, 534-537.
- Hausdorff, J. M., Rios, D. A., & Edelberg, H. K. (2001). Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(8), 1050-1056.
- JASP Team. (2016). JASP (Version 0.9.2.0) [Computer software]. Retrieved from <https://jasp-stats.org/>
- Kotz, S. A., & Schwartze, M. (2011). Differential input of the supplementary motor area to a dedicated temporal processing network: functional and clinical implications. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 5, 86.



- Large, E. W., & Jones, M. R. (1999). The dynamics of attending: How people track time-varying events. *Psychological review*, *106*(1), 119-159.
- Lowit, A., Marchetti, A., Corson, S., & Kuschmann, A. (2018). Rhythmic performance in hypokinetic dysarthria: Relationship between reading, spontaneous speech and diadochokinetic tasks. *Journal of Communication Disorders*, *72*, 26.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695-699.
- Nouchi, R., Taki, Y., Takeuchi, H., Hashizume, H., Akitsuki, Y., Shigemune, Y., ... & Kawashima, R. (2012). Brain training game improves executive functions and processing speed in the elderly: a randomized controlled trial. *PloS One*, *7*(1), e29676.
- Perrochon, A., Borel, B., Istrate, D., Compagnat, M., & Daviet, J. C. (2019). Exercise-based games interventions at home in individuals with a neurological disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, in press.
- Piras, F., & Coull, J. T. (2011). Implicit, predictive timing draws upon the same scalar representation of time as explicit timing. *PloS One*, *6*(3), e18203.
- Puyjarinet, F., Bégel, V., Gény, C., Driss, V., Cuartero, M.-C., Kotz, S., Pinto, S., & Dalla Bella, S. (2019). Heightened orofacial, manual, and gait variability in Parkinson's disease results from a general rhythmic impairment. *npj Parkinson's disease*, in press.
- Schwartz, M., & Kotz, S. A. (2013). A dual-pathway neural architecture for specific temporal prediction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(10), 2587-2596.
- Skodda, S., Flasskamp, A., & Schlegel, U. (2010). Instability of syllable repetition as a model for impaired motor processing: is Parkinson's disease a « rhythm disorder »? *Journal of Neural Transmission*, *117*(5), 605-612.
- Tolleson, C. M., Dobolyi, D. G., Roman, O. C., Kanoff, K., Barton, S., Wylie, S. A., ... Claassen, D. O. (2015). Dysrhythmia of timed movements in Parkinson's disease and freezing of gait. *Brain Research*, *1624*, 222-231.
- Wiemeyer, J., & Kliem, A. (2012). Serious games in prevention and rehabilitation—a new panacea for elderly people? *European Review of Aging and Physical Activity*, *9*(1), 41.
- Williams, J. R. (2008). The Declaration of Helsinki and public health. *Bulletin of the World Health Organization*, *86*, 650-652.



**SUPPLEMENTARY INFORMATION**

**Table S1.** Descriptive statistics of rhythmic performance.

Rhythmic domain	Rhythm Workers group			Tetris group			Control group		
	Test Mean (SD)	Retest Mean (SD)	n	Test Mean (SD)	Retest Mean (SD)	n	Test Mean (SD)	Retest Mean (SD)	n
<b>Orofacial</b>									
IVIs (ms)	193.00 (30.54)	189.60 (40.58)	12	173.40 (33.81)	159.10 (35.75)	11	205.40 (36.25)	183.10 (17.99)	10
IVI SD	55.62 (18.78)	45.07 (19.99)	12	47.24 (21.08)	57.23 (17.73)		47.28 (21.39)	55.34 (22.01)	10
<b>Manual</b>									
Paced ITI (ms)	420.80 (124.30)	498.90 (134.50)	12	478.90 (106.50)	466.50 (117.80)	11	517.70 (127.31)	575.98 (60.88)	10
Paced ITI SD	101.20 (70.09)	37.38 (37.41)	11	88.87 (71.52)	98.84 (72.29)	10	63.26 (58.18)	49.53 (45.02)	10
Unpaced ITI (ms)	580.20 (197.90)	487.70 (96.49)	12	550.80 (179.60)	548.70 (99.81)	9	868.00 (520.79)	666.51 (284.70)	10
Unpaced ITI SD	130.40 (164.29)	48.97 (70.52)	12	88.33 (58.41)	66.22 (68.13)	9	214.40 (345.50)	221.2 (288.3)	10
<b>Gait</b>									
STI (ms)	1165.55 (218.50)	1163.13 (180.65)	12	1150.04 (81.52)	1124.45 (202.87)	11	1135.44 (138.84)	1139.86 (135.46)	9
STI SD	29.07 (7.66)	27.10 (6.05)	10	31.88 (7.15)	26.19 (10.33)	11	30.15 (17.69)	30.64 (15.89)	9
<b>Rhythm perception</b>									
d'	2.25 (1.42)	2.53 (0.93)	11	1.31 (0.56)	1.07 (0.55)	11	1.96 (0.68)	2.04 (0.76)	10

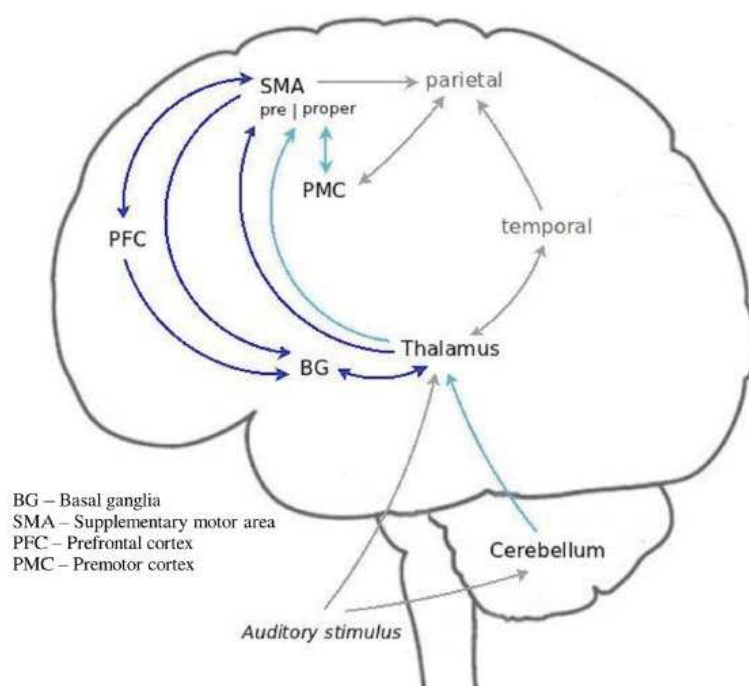
ITIs: inter-taps interval; IVI: inter-vowels interval; STI: inter-strides interval. Due to outliers (*i.e.*, individuals with performance of  $\pm 3$  SD), or missing data for some patients who could not complete all the tasks because of health issues or fatigue, *n* may differ in certain tasks.

## 3.7 Discussion

Sur un plan théorique, le premier article confirme l'existence très probable d'un mécanisme central dédié au traitement rythmique et indépendant du système effecteur en jeu dans une tâche motrice particulière. Le circuit striato-cortico-cérébelleux est un candidat sérieux pour endosser le rôle d'un tel mécanisme central, puisqu'il est communément admis que celui-ci est impliqué dans des tâches de perception du rythme, autant que dans des tâches de production rythmique motrice (Chen, Penhune, & Zatorre, 2008a, 2008b ; Grahn & Brett, 2007; Grahn & Rowe, 2009; Paquette, Fujii, & Schlaug, 2017). Il se pourrait que les manifestations rythmiques déficitaires soient la conséquence directe d'un manque de dopamine au niveau cérébral. Néanmoins, cette hypothèse n'est peut-être pas la seule valable, compte-tenu des effets inconsistants des traitements médicamenteux à base de dopamine sur les capacités rythmiques des patients parkinsoniens (voir Jones & Jahanshahi, 2014, pour une revue). Un système prédictif plus général, impliquant notamment les cortex pariétal et prémoteur dorsal (Coull & Nobre, 2008; Kotz, Brown, & Schwartze, 2016; Piras & Coull, 2011) pourrait lui aussi être responsable des manifestations rythmiques altérées dans la MP. Cette hypothèse, si elle devait se confirmer, mènerait à considérer les déficits rythmiques dans la MP comme une conséquence d'un dysfonctionnement prédictif plus global, impliquant les capacités rythmiques, mais aussi d'autres altérations des représentations temporelles (*i.e.*, les capacités de *timing* au sens large).

Sur un plan plus clinique, le jeu *Rhythm Workers*, conçu dans le but d'améliorer les capacités rythmiques, s'est révélé être bien accepté et facilement utilisable par des sujets avec MP (**Article 2**), l'hypothèse de pouvoir entraîner de manière très spécifique les capacités rythmiques chez des sujets parkinsoniens se matérialise, même si la taille des échantillons de notre troisième étude (**Article 3**) invite à la prudence. Nous avons pu néanmoins démontrer que les effets bénéfiques induits par la pratique de *Rhythm Workers* pouvaient s'étendre en partie à d'autres coordinations motrices que les coordinations manuelles et, surtout, que l'amélioration des performances rythmiques motrices (*i.e.*, la réduction de la variabilité) s'accompagnait d'une amélioration des capacités de perception du rythme chez les sujets ayant bénéficié du jeu sérieux. **Les résultats des deux études testant la GDH (Articles 1 et 3) confirment donc**

**l'hypothèse d'un dysfonctionnement d'un mécanisme central dédié au traitement du rythme, et relativement indépendant des systèmes effecteurs.** D'un point de vue physiopathologique, il a été proposé que les mécanismes impliqués dans les effets bénéfiques d'un entraînement rythmique ou d'un indiçage auditif externe pourraient reposer sur le recrutement d'un circuit compensatoire (*i.e.*, cerebello-thalamo-cortical) qui viendrait pallier les dysfonctionnements initiaux de la boucle cortico-sous-corticale (*e.g.*, Dalla Bella, 2018, **Figure 3.1**). Cette proposition reste à confirmer, par exemple avec des études de neuroimagerie.



**Figure 3.1.** Circuits striato-thalamo-cortical (bleu foncé) et cerebello-thalamo-cortical (bleu clair) lors d'une tâche avec indiçage auditif externe.

### *Résumé du chapitre 3*

L'**Article 1** nous a permis de mettre en évidence des liens étroits entre coordinations rythmiques oro-faciale, manuelle et de la marche. Les performances rythmiques dans chacun de ces domaines de production motrice sont elles-mêmes liées aux capacités de perception du rythme, ce qui soutient l'idée d'un mécanisme central de traitement du rythme partiellement indépendant de l'effecteur considéré.

L'acceptabilité et l'utilisabilité d'un jeu sérieux spécialement conçu pour entraîner les capacités rythmiques ont été testées (**Article 2**). Ce jeu sérieux est utilisable auprès de sujets parkinsoniens à domicile.

Finalement, l'**Article 3** a permis de montrer que les effets positifs d'un entraînement rythmique avec un jeu sérieux pouvaient s'étendre à d'autres domaines moteurs que celui entraîné initialement. L'amélioration des performances rythmiques motrices est liée à une amélioration des capacités rythmiques perceptives, résultat qui confirme l'hypothèse d'un mécanisme central impliqué dans le traitement et les productions rythmiques altérées caractéristiques de la MP.



# Chapitre 4 - Conclusions générales et perspectives

---



## 4.1 Synthèse

### 4.1.1 L'hypothèse d'une dysrythmie dans la MP confirmée ?

Cette thèse avait pour but principal de tester l'hypothèse d'une dysrythmie généralisée dans la MP au travers de deux objectifs :

*i)* vérifier s'il existe des liens entre les déficits rythmiques de différents effecteurs (*i.e.*, coordinations oro-faciale, manuelle, et de la marche, **Article 1**) chez des patients parkinsoniens

*ii)* tester si les effets bénéfiques induits par un entraînement rythmique (**Article 2**) dans un domaine de coordination particulier peuvent s'étendre à d'autres domaines de coordination motrice (**Article 3**)

Notre première étude (**Article 1**) a permis de montrer que la variabilité des performances rythmiques oro-faciale, manuelle, et de marche étaient corrélées chez des patients parkinsoniens, et que la variabilité des productions motrices pouvait être prédites par les performances de perception du rythme. Notre troisième étude (**Article 3**) a montré qu'un entraînement rythmique induisait des effets bénéfiques dans le domaine travaillé de manière spécifique, et que ces effets bénéfiques s'étendaient à d'autres domaines de coordination rythmique. De plus, l'amélioration des performances motrices (*i.e.*, la réduction de la variabilité rythmique) s'accompagnait d'une amélioration des capacités de perception du rythme chez les patients ayant bénéficié de l'entraînement rythmique. **Ces résultats, confirment donc l'hypothèse d'une dysrythmie généralisée dans la MP, reposant très probablement sur le dysfonctionnement d'un mécanisme central responsable du traitement du rythme, et partiellement indépendant des systèmes effecteurs.** Par ailleurs, cette thèse souligne l'intérêt d'un traitement innovant, via un jeu sérieux implémenté sur tablette tactile, qui est susceptible de participer à l'amélioration – ou à défaut au maintien – des capacités motrices des sujets parkinsoniens, de façon complémentaire aux traitement plus traditionnels.

## 4.2 Considérations théoriques et perspectives

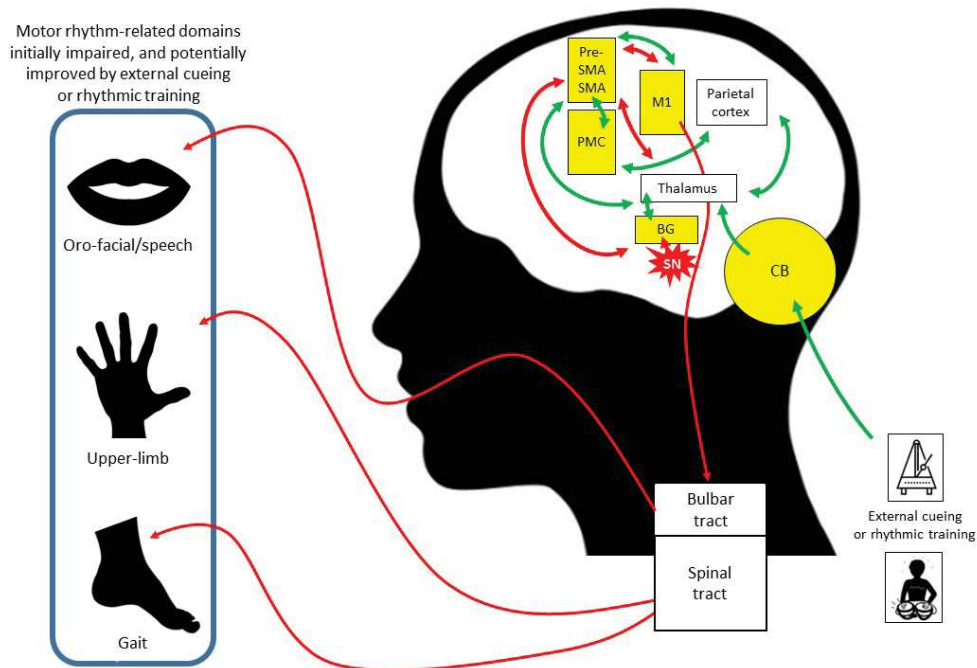
### 4.2.1 Un mécanisme central de traitement du rythme

En regard des résultats de notre première étude (**Article 1**), il apparaît que la variabilité des performances rythmiques est partiellement imputable à un mécanisme central de traitement du rythme, lequel est relativement indépendamment de l'effecteur étudié. Une objection régulièrement soulevée voudrait plutôt que cette variabilité rythmique puisse être la conséquence de l'état moteur général du sujet parkinsonien, dans la lignée de plusieurs travaux qui ont mis en évidence des corrélations entre les performances rythmiques et la sévérité des symptômes moteurs plus généraux (*e.g.*, akinésie) tels qu'évalués sur l'échelle MDS-UPDRS (*e.g.*, Harrington *et al.*, 1998 ; Pastor *et al.*, 1992). Néanmoins, de telles corrélations ne sont pas systématiquement retrouvées dans la littérature (*e.g.*, Spencer & Ivry, 2005 ; O'Boyle *et al.*, 1996). Nos travaux vont dans le même sens, puisque nous avons démontré que la variabilité rythmique était indépendante de l'âge, de la durée de la maladie, ou de la sévérité des déficits moteurs évalués (Puyjarinet *et al.*, 2019, **Article 1**), et que la prise en compte de ces mêmes facteurs ne modifiait pas les effets induits par l'entraînement rythmique sur les coordinations oro-faciales et manuelles (**Article 3**). L'hypothèse selon laquelle la variabilité rythmique serait seulement la conséquence de l'état moteur général des sujets parkinsoniens n'est donc pas satisfaisante en regard des données inconsistantes sur le sujet. Le dysfonctionnement d'un système plus spécifiquement dédié au traitement du rythme pourrait prendre une place plus importante parmi les facteurs à l'origine de la variabilité rythmique caractérisant la MP.

De façon importante, l'ensemble de ces observations concernant un mécanisme central de traitement du rythme et relativement indépendant des effecteurs pourrait expliquer pourquoi le fait d'introduire un indilage auditif externe ou d'entraîner sur la durée les capacités rythmiques peut induire des effets bénéfiques sur les coordinations oro-faciales (*e.g.*, Ackermann, Konczak, & Hertrich, 1997 ; Thaut *et al.*, 2001), manuelles (*e.g.*, Benoit *et al.*, 2014), ou de la marche (Ghai *et al.*, 2018, **Figure 4.1**, en anglais pour soumission prochaine). Fondamentalement, il se pourrait que le système de traitement du rythme (*i.e.*, les capacités de perception du rythme) soit la cible prioritaire des différentes formes de stimulations rythmiques



(avec ou sans recrutement d'un circuit compensatoire), ce que suggère désormais plusieurs études (Bégel *et al.*, 2018 ; Benoit *et al.*, 2014 ; Cochen De Cock *et al.*, 2018 ; Puyjarinet *et al.*, 2019, **Article 1** ; Puyjarinet *et al.*, en préparation, **Article 3**).

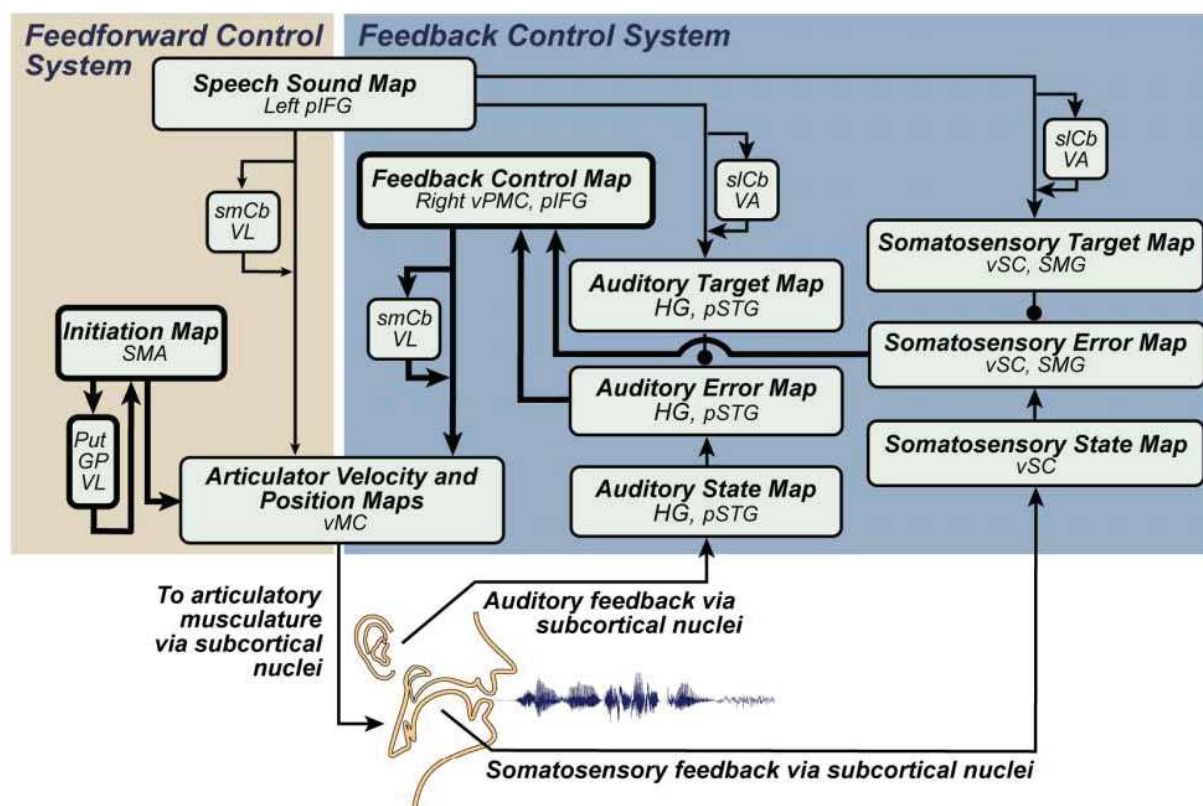


**Figure 4.1.** Schematic representation of a central mechanism devoted to rhythm processing (in yellow). In PD, orofacial/speech, upper-limb, and gait rhythm-related skills are thought to stem from impairment of this central impaired mechanism. Red arrows in the brain show the impaired basal ganglia-thalamo-cortical network, which primarily result from the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Green arrows depict a putative compensating cerebello-thalamo-cortical pathway. BG: basal ganglia; CB: cerebellum; M1: primary motor area; PMc: pre-motor cortex; Pre-SMA: pre-supplementary motor area; SMA: supplementary motor area; SN: substantia nigra. Figure réalisée sur la base de Dalla Bella *et al.*, 2015 ; Grahn & Brett, 2009 ; Kotz & Schwartze, 2016 ; Teki *et al.*, 2012.

#### 4.2.2 Implication de boucles de régulations perceptivo-motrices : l'exemple de la production de la parole et de la marche

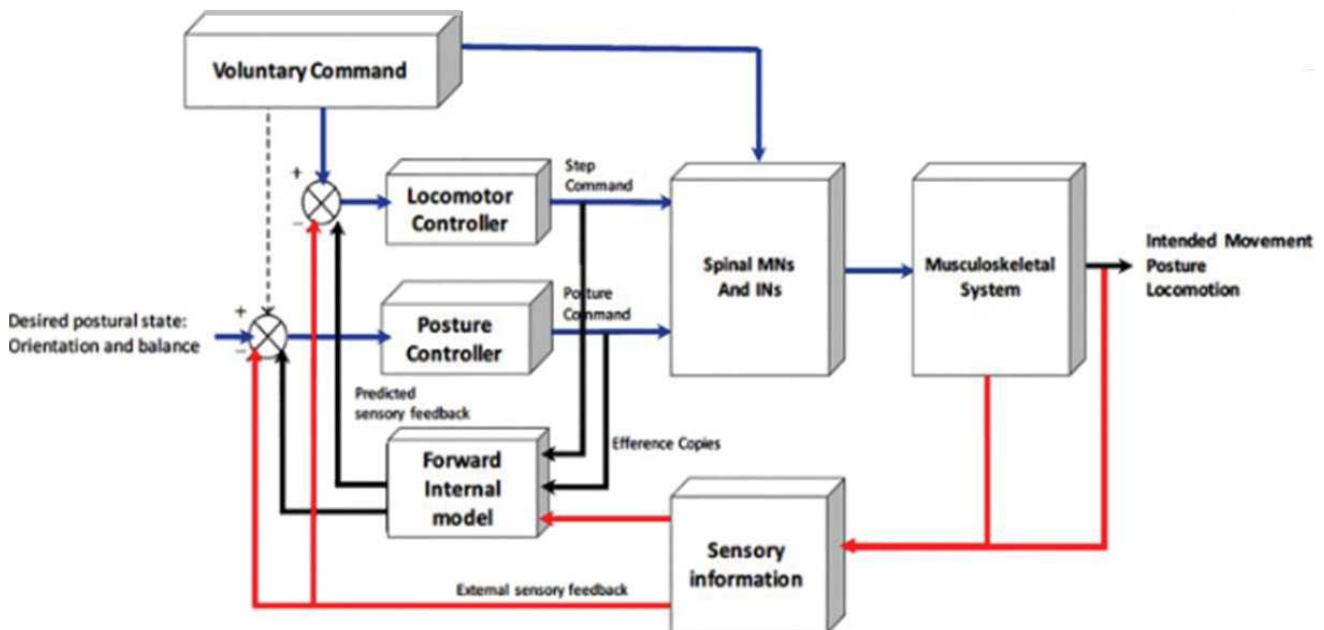
Le fait de démontrer que la pratique du jeu *Rhythm Workers* n'améliorait pas seulement les productions rythmiques mais aussi les capacités de perception du rythme confirme les résultats de Dalla Bella *et al.* (2017) qui ont établi l'existence de liens étroits entre les performances de synchronisation à un rythme et de perception de rythme. Le même pattern de résultats a été mis en lumière chez les enfants souffrant de TDA/H (Puyjarinet *et al.*, 2017,

**Article 4 en Annexes**). Les résultats de notre troisième étude (**Article 3**) confirment également les conclusions de Benoit *et al.* (2014) qui avaient démontré qu'un entraînement rythmique de la marche durant quatre semaines s'accompagnait d'une amélioration des capacités de perception du rythme. Ces données suggèrent dans leur ensemble que des boucles de régulations perceptivo-motrices sont à l'œuvre dans les capacités rythmiques. Cette hypothèse explicative est compatible avec différents modèles théoriques dans lesquels perception et action sont fondamentalement intriqués. Dans l'exemple du modèle de la production de la parole proposé par Guenther et collaborateurs (Tourville & Guenther, 2011, **Figure 4.2**), deux sous-systèmes (le système en *feedforward*, et le système en *feedback*) cohabitent et participent de concert à la production de la parole. Le premier système concerne à la fois la réalisation motrice de la parole (impliquant les aires motrices primaires et les structures sous-corticales) et la production d'une copie d'efférence qui correspond à la production attendue (engageant le cervelet). Le second système active des mécanismes de *feedback* qui permettent l'intégration des retours auditifs (via les aires auditives primaires) et somatosensoriels (impliquant les aires pariétales), lesquels seront comparés à la copie d'efférence. Cette comparaison entre copie d'efférence et retours perceptifs auditifs permet d'ajuster si nécessaire les caractéristiques de la production de la parole en tenant compte des éventuels différences existant entre les deux.



**Figure 4.2** – Modèle DIVA de production de parole. GP : Globus pallidus ; pIFG : Gyrus frontal inférieur postérieur ; pSTG : Gyrus temporal supérieur postérieur ; Put : Putamen ; SMA : Aire motrice supplémentaire ; smCb : Cervelet médian supérieur ; SMG : Gyrus supramarginal ; VL : Noyau ventro-latéral du thalamus ; vMC : Cortex moteur ventral ; vPMC : Cortex prémoteur ventral ; vSC : Cortex somatosensoriel ventral. D’après Tourville & Guenther, 2011.

Dans ce cadre théorique, les altérations primordiales du circuit striato-cortical impliqué dans le traitement du rythme dans la MP pourraient altérer le système de *feedback*, et de fait, la comparaison entre les retours auditifs et la copie d’efférence. *In fine*, les ajustements éventuels des caractéristiques de la production de la parole – y compris rythmiques – ne seraient pas efficacement réalisés. L’existence de tels mécanismes de régulation perceptivo-motrice n’est pas l’apanage du domaine de la production de la parole et intervient très probablement dans d’autres domaines comme celui de la marche (Figure 4.3).



**Figure 4.3.** Modèle de production de la marche associée aux adaptations posturales. Les retours sensoriels (traits rouges) sont comparés aux sorties motrices prédites (traits noirs) via des copies d'efférence, en vue d'ajustements éventuels des caractéristiques de la marche et posturales. D'après MacKinnon, 2018.

Enfin, il doit être rappelé qu'au-delà des mécanismes qu'ils partagent – dont très probablement un mécanisme central en charge du traitement du rythme – les systèmes effecteurs étudiés dans cette thèse possèdent des caractéristiques propres qui les distinguent des autres. Par exemple, le système locomoteur, dans lequel s'intègre le mouvement de marche, est particulièrement complexe, et fait intervenir des structures cérébrales en lien avec la cognition, les émotions, la motricité volontaire et automatique, les informations vestibulaires, visuelles ou encore posturales, et repose aussi les caractéristiques musculo-squelettiques et biomécaniques des individus (e.g., Morris *et al.*, 2016 ; Takakusaki *et al.*, 2017). Les coordinations oro-faciales et la production de la parole font intervenir notamment des aires corticales auditivo-motrices (Grabski *et al.*, 2012). Face à ce constat, il apparaît que les caractéristiques rythmiques ne constituent qu'un élément partagé entre ces différents effecteurs, mais il est important de garder à l'esprit que des facteurs propres à chaque système effecteur peuvent venir influencer les coordinations motrices dans un domaine spécifique, et parfois, contribuer directement aux

manifestations motrices déficitaires (e.g., l'incidence de la sarcopénie sur la marche des patients parkinsoniens, Vetrano *et al.*, 2018).

### 4.2.3 Modélisation interne et propriétés prédictives

Dans l'ensemble, ces modèles intégrant des boucles de régulation perceptivo-motrices suggèrent assez clairement que le système nerveux central est doté de propriétés prédictives, qui reposeraient sur la capacité à simuler les mouvements à produire grâce à des modèles internes – précisément un modèle direct et un modèle inverse qui participeraient de manière critique à la qualité du contrôle moteur prédictif (Wolpert, Ghahramani, & Jordan, 1995 ; Wolpert & Kawato, 1998). Le modèle direct utilise une copie de la commande motrice (copie d'efférence) pour prédire les conséquences d'une action. Cette prédiction peut être comparée à la conséquence simulée ou réelle pour générer un signal d'erreur de prédiction, qui peut être utilisé pour mettre à jour le modèle. Le modèle inverse permet de transformer des informations sensorielles prédites en patrons d'activations musculaires. Le contrôle moteur prédictif favoriserait ainsi une meilleure adaptation entre le comportement émis et le comportement désiré, en tenant compte des caractéristiques du système lui-même et de l'environnement. Ainsi, la qualité du contrôle moteur prédictif mènerait à une forme de comportement optimal, c'est-à-dire qui correspond au mieux, selon certains critères, à l'objectif moteur recherché (Wolpert & Kawato, 1998). Dans le domaine des prédictions temporelles, plusieurs études ont identifié les processus en lien avec la simulation de l'action et les attentes temporelles sur des tâches de synchronisation sensorimotrice. Ces processus engagent le cortex préfrontal, le gyrus frontal inférieur, le cortex pré-moteur, le gyrus temporal supérieur et moyen, et le cortex sensorimoteur, qui pourraient constituer les substrats cérébraux des modèles internes (Coull, Cheng, & Meck, 2011; Fleischer, 2007 ; Ito, 2008 ; Wolpert, Miall, & Kawato, 1998, cités dans van der Steen & Keller, 2013).

A l'avenir, une meilleure compréhension de ces propriétés prédictives permettra sans doute de tester des procédés thérapeutiques dont les cibles cérébrales seront mieux identifiées. Par ailleurs, les liens précis entre les mécanismes prédictifs et le rythme devront être investigués plus en détail. Comment le rythme influence-t-il exactement les mécanismes impliqués dans le *timing* prédictif ? Les effets d'une rééducation rythmique reposent-ils sur une mise en jeu de

réseaux préexistants ou bien sur des réseaux compensatoires ? A ce sujet, le débat reste ouvert (e.g., Dalla Bella, 2018 vs te Woerd *et al.*, 2015). Des propositions théoriques ont par ailleurs émergé (e.g., dans le domaine de la production de la parole : Kotz & Schwartz, 2016) mais restent à être plus largement confirmées sur le plan expérimental.

#### 4.2.4 Du *timing* explicite au *timing* implicite : des effets bénéfiques transférables ?

Une autre considération théorique concerne les effets induits par l'entraînement rythmique sur un effecteur particulier et susceptibles de s'étendre à d'autres effecteurs. Il est intéressant de noter que le jeu *Rhythm Workers* se base sur le principe de la synchronisation sensorimotrice, dont le but *explicite* est de produire des frappes digitales en correspondance avec les stimuli rythmiques des séquences musicales ou du métronome. Si les effets bénéfiques de *Rhythm Workers* sur les caractéristiques temporelles de la marche venaient à être confirmés sur un plus grand nombre de patients, comment expliquer que ces effets puissent s'étendre au domaine de la marche spontanée, activité au cours de laquelle il n'est pas demandé explicitement au participant de porter attention aux caractéristiques temporelles de ses productions motrices ? En somme, la question d'un transfert des effets bénéfiques observés sur une tâche de *timing* explicite (la tâche manuelle de synchronisation sensorimotrice) vers une tâche de *timing* implicite (la marche) est intéressante, mais nécessite d'être discutée, car elle pourrait en apparence remettre en cause – au moins partiellement – la dichotomie classiquement établie entre *timing* explicite et implicite (Coull & Nobre, 2008 ; Piras & Coull, 2011).

En réalité, Piras & Coull (2011) ont démontré au travers de tâches non-rythmiques que les deux formes de *timing* partageaient des propriétés communes, notamment en ce qui concerne les propriétés psychophysiques (*mean accuracy property*) et scalaires (*scalar variability property*, voir Chapitre 1, Figure 1.2). De façon intéressante, une étude a tout récemment montré en population générale que des sujets âgés (moyenne d'âge : 71 ans) étaient aussi performants que des sujets plus jeunes (moyenne d'âge : 21 ans) à la fois sur une tâche de *timing* explicite et sur une tâche de *timing* implicite non-rythmiques, ce qui suggère là-aussi que les deux formes de *timing* pourraient partager des caractéristiques communes (Droit Volet, Lorandi, & Coull, 2019). Des passerelles existent donc très probablement entre les processus

engagés dans les deux formes de *timing*, sous-tendues par un mécanisme commun de représentation temporelle, que l'avancée en âge n'altère pas forcément en population générale (Droit Volet, Lorandi, & Coull, 2019). Cependant, d'autres propriétés autorisent toujours une différenciation partielle entre les deux formes de *timing*, comme l'ont montré plusieurs études (Droit-Volet & Coull, 2016 ; Droit-Volet, Lorandi, & Coull, 2019 ; Piras & Coull, 2011). Il a été notamment démontré dans une population développementale que les capacités de *timing* explicite et implicite empruntent des trajectoires développementales différentes. En effet, les performances des enfants sur des tâches de *timing* explicite et implicite n'évoluent pas en parallèle avec l'avancée en âge : la variabilité temporelle reste constante entre 5 et 8 ans sur une tâche de *timing* implicite, contrairement à la variabilité temporelle sur une tâche de *timing* explicite qui diminue avec l'âge (Droit-Volet & Coull, 2016). Par ailleurs, il a été démontré que la variabilité des performances était supérieure pour la tâche de *timing* implicite en comparaison avec la tâche de *timing* explicite (Piras & Coull, 2011), et que la variabilité des estimations temporelles sur une tâche de *timing* explicite était plus directement corrélée aux fonctions cognitives (*e.g.*, attention) que ne l'étaient les performances sur une tâche de *timing* implicite (Droit-Volet, Lorandi, & Coull, 2019). Globalement, des études supplémentaires sont nécessaires à ce stade pour clarifier les relations existant entre *timings* explicite et implicite, et mieux comprendre en parallèle les caractéristiques qui les singularisent.

#### 4.2.5 La question des spécialisations fonctionnelles des structures-clés

Face à l'étendue des mécanismes cérébraux engagés dans la perception et la production rythmiques, il devient important d'étudier les éventuelles spécialisations fonctionnelles au sein des structures clés. Quelques pistes ont été suivies dans ce sens (*e.g.*, pour l'aire motrice supplémentaire et ses sous-régions, voir & Schwartz, Rothermich, & Kotz, 2012, ainsi que Paquette *et al.*, 2017 pour les activations spécifiques des sous-régions du cervelet sur des tâches de perception de rythme). L'objectif sera d'éclaircir le rôle des mécanismes engagés dans des tâches rythmiques et de mieux comprendre si des activations de sous-régions sont spécifiques à des contextes particuliers. *In fine*, l'enjeu est de savoir si les mécanismes impliqués dans le rythme obéissent à des lois *réellement* générales, indépendantes des stimuli, des modalités sensorielles sollicitées (*e.g.*, modalité visuelle *vs* auditive) et des effecteurs en jeu, ou bien s'ils



sont stimuli-dépendants ou sensibles à différentes variations environnementales ou internes au sujet. Les effets spécifiques induits par un entraînement rythmique sur les sous-régions qui constituent les structures cérébrales clés devront aussi être investigués pour mieux comprendre comment et où exactement de telles rééducations modifient le fonctionnement cérébral.

## 4.3 Considérations cliniques et perspectives

Les troubles moteurs de la MP impactent de façon majeure le quotidien des patients. Le caractère inéluctable de l'évolution de la maladie place les professionnels de santé en charge des patients face à un défi de taille : celui de trouver des moyens de ralentir la progression des symptômes, et de maintenir l'autonomie du patient aussi longtemps que possible. Dans cette optique, les traitements médicamenteux – qui sont connus pour leurs effets bénéfiques dans les premiers stades de la maladie – ne suffisent plus à amender les principaux déficits moteurs à plus long terme chez une proportion significative de patients. Outre le fait d'être à l'origine de dyskinésies, leurs effets sont souvent erratiques, voire délétères sur certains symptômes moteurs (Pinto, Thobois *et al.*, 2004). En ce sens, cette thèse s'inscrit dans une démarche clinique, et tente d'apporter des éléments de réponse concrets et applicables dans le domaine clinique.

### 4.3.1 L'évaluation de la perception du rythme en pratique clinique : un enjeu de taille ?

En regard des corrélations établies entre les différents domaines rythmiques, et compte-tenu des liens étroits entre productions motrices rythmiques et perception du rythme, il devient pertinent de penser qu'une évaluation des capacités rythmiques perceptives en pratique clinique courante pourrait renseigner sur la qualité des coordinations oro-faciales ou des coordinations lors de la marche. Cette évaluation perceptive pourrait être réalisée en *screening* à l'aide du BAT (cf. Chapitre 1, Figure 1.5) issu de la *Battery for the Assessment of Auditory and*



*Sensorimotor Timing Abilities* (BAASTA, Dalla Bella *et al.*, 2017). Elle permettrait par la suite au professionnel, le cas échéant, d'orienter certains patients vers des méthodes de rééducation rythmiques qui s'inscrivent désormais dans un large éventail de propositions thérapeutiques (e.g, jeu sérieux, Puyjarinet *et al.*, en préparation ; Tango, Hackney & Earhart, 2009 ; Tai chi, Hackney & Earhart, 2008, etc.).

#### **4.3.2 Les jeux sérieux : des dispositifs thérapeutiques à prendre au sérieux ?**

Le second intérêt clinique de ces travaux de recherche se rapporte au transfert des effets bénéfiques du jeu *Rhythm Workers* d'un effecteur vers les autres. En effet, la pratique du jeu sérieux pourrait s'envisager comme une méthode rééducative transversale, susceptible d'améliorer parallèlement plusieurs domaines de coordination. Des méthodes validées existent déjà pour chacun des domaines moteurs étudiés dans ces travaux de thèse (e.g., le programme *Lee Silvermann voice treatment*® – LSVT – pour la dysarthrie (Ramig *et al.*, 2001), ou encore les programmes de rééducation de la marche basés sur un indicage rythmique auditif, voir Ghai *et al.*, 2018 pour une revue). Mais le fait de pouvoir entraîner simultanément les coordinations oro-faciales, les coordinations manuelles, et les paramètres temporels de la marche en ciblant un processus commun grâce à *Rhythm Workers* constituerait un avantage en termes de temps consacré aux rééducations. Une autre perspective intéressante serait de tester les effets bénéfiques induits par un entraînement rythmique sur les performances de production de parole (lue ou spontanée). Nous avons en effet démontré que la pratique de *Rhythm Workers* améliorerait les coordinations oro-faciales sur une tâche de diadococinésie, mais les liens réels entre diadococinésies oro-faciales et production de parole restent débattus (Lowit *et al.*, 2018). Des études sont donc nécessaires à ce niveau pour mieux comprendre les liens entre coordinations oro-faciales (*i.e.*, diadococinésies) et production de parole dans un contexte plus écologique.

Notons, naturellement, que la pratique d'un tel jeu sérieux n'est en rien exclusive d'autres méthodes rééducatives, et ne saurait remplacer les approches non médicamenteuses pertinentes dans le cadre de la prise en charge des patients parkinsoniens (Bloem *et al.*, 2015). La véritable question est celle du cumul des effets d'une telle rééducation comportementale avec, par exemple, ceux des traitements médicamenteux, ainsi que la durée des effets bénéfiques

constatés à la suite de la pratique de *Rhythm Workers*. Ces effets pourraient-ils s'observer à plus long terme ? Pour le savoir, une nouvelle étude des effets de l'entraînement rythmique sur différents domaines moteurs serait indispensable en *follow-up*, c'est-à-dire plusieurs semaines après la fin du protocole thérapeutique. La littérature a montré qu'un entraînement rythmique peut induire des effets bénéfiques immédiats, mais que ceux-ci tendent plus ou moins rapidement à se disparaître en l'absence d'entraînement. Thaut *et al.* (2001) mentionnent que des effets bénéfiques sur les paramètres de la marche se maintiennent 3 semaines après la fin du programme d'entraînement, et déclinent fortement après la 4<sup>ème</sup> semaine. Dans l'étude de Benoit et collaborateurs (2014), les effets d'un entraînement rythmique sur la longueur d'enjambée lors de la marche se maintiennent un mois après la fin du protocole. Dans l'étude de Nieuwboer *et al.* (2007), les effets bénéfiques d'un entraînement rythmique à domicile ne sont plus visibles 6 semaines après la fin du protocole thérapeutique. Les auteurs insistent quoi qu'il en soit sur la nécessité de remettre en place régulièrement le programme thérapeutique afin de préserver les bénéfices des protocoles thérapeutiques. Dans le cas de la pratique de *Rhythm Workers*, le fait de pratiquer à domicile régulièrement pourrait constituer un précieux avantage pour maintenir aussi longtemps que possible les effets bénéfiques observés après un mois et demi de pratique.

Enfin, le troisième point qui mérite l'attention des cliniciens concerne le fait qu'un jeu vidéo sérieux, bâti sur les données de la science, puisse être efficace dans le cadre de la prise en charge des patients parkinsoniens. Nous avons vu plus haut que les traitements médicamenteux et neurochirurgicaux produisent des effets inconsistants et ne permettent plus, à terme, de répondre de façon satisfaisante aux symptômes moteurs dans la MP (Bloem *et al.*, 2015 ; Pinto, Thobois *et al.*, 2004). La pratique régulière d'un jeu sérieux, dès les stades précoces de la MP pourrait dans ce sens ralentir l'évolution des symptômes, et de fait permettre aux patients de préserver certaines de leurs facultés motrices aussi longtemps que possible. Des études longitudinales seraient informatives sur ce point.

#### **4.3.3 Entraînement rythmique et FOG : des effets bénéfiques attendus ?**

Un autre domaine qui mériterait d'être investigué est celui de l'efficacité potentielle de la pratique du jeu sérieux sur la marche des patients *freezers*. La question est la suivante : est-

ce que *Rhythm Workers* pourraient limiter le risque d'apparition de FOG ? Nieuwboer *et al.* (2007) avaient montré qu'un entraînement rythmique de la marche basé sur un indiçage auditif et effectué au domicile permettait de réduire de 5.5 % la sévérité des épisodes de FOG. D'autres travaux ont soulevé l'intérêt d'un indiçage auditif ou visuel externe pendant la marche pour réduire le risque d'apparition du FOG (*e.g.*, Arias & Cudeiro, 2010), mais ne concernaient pas les effets différés d'un entraînement rythmique. De plus, de sérieuses limites ont été formulées, comme la question du moment précis où le dispositif délivrant l'indiçage doit se déclencher au domicile (voir Gilat *et al.*, 2018 pour une revue). Par ailleurs, d'autres éléments incitent à la plus grande prudence, comme les quatre principaux modèles explicatifs du FOG décrits dans Nieuwboer *et al.* (2013) qui intègrent d'autres paramètres que le rythme *per se* pour rendre compte du risque d'apparition du FOG. Par exemple, dans le modèle de Lewis et Barker (2009), un risque accru d'apparition du FOG serait directement imputable à un phénomène de rupture momentanée (*momentary breakdown*) du traitement des informations transitant par différentes structures ou réseaux (*e.g.*, ganglions de la base, système limbique, boucles sensorimotrices et associatives). Dans le modèle de Jacobs et collaborateurs (2009), le FOG serait la conséquence d'un découplage entre programmes moteurs et exécution motrice. Dans ce cadre, certaines contraintes, comme le fait de demander brusquement au patient d'initier le mouvement de marche, permet de provoquer des épisodes de *freezing*. Dans le modèle de Vandebossche et collaborateurs (2012), un déficit dans la résolution de conflit des informations à traiter serait une des causes d'apparition du FOG. Ce modèle s'appuie notamment sur les liens étroits qui ont été mis en évidence entre performances sur des tests neuropsychologiques (*e.g.*, *Trail Making Test*) et FOG. En résumé, nous voyons que le phénomène de FOG est particulièrement complexe (Gilat *et al.*, 2018), d'autant que les modèles explicatifs ne sont pas forcément exclusifs les uns des autres (Nieuwboer *et al.*, 2013). Les données disponibles ne permettent pas, à ce jour, de relier le FOG *uniquement* à des dysfonctionnements des mécanismes impliqués dans le rythme. Si la pratique d'un jeu sérieux comme *Rhythm Workers* devait induire effectivement une diminution des épisodes de FOG, ce qui reste à démontrer, des hypothèses explicatives devront inévitablement être discutées à la lumière des modèles existants, et des mécanismes causaux déjà identifiés dans l'apparition du FOG.

## 4.4 Conclusions

A ce stade, et compte-tenu notamment de la taille de nos échantillons, des études supplémentaires semblent indispensables pour confirmer les effets de la pratique du SG – *Rhythm Workers* – utilisé dans nos études. Néanmoins, lorsque l'on se penche sur la taille des effets obtenus, nous nous apercevons que ceux-ci sont le plus souvent modérés à importants selon les conventions (*e.g.*, Cohen, 1988). Il est donc probable qu'en augmentant la taille des échantillons, les effets bénéfiques du SG se précisent et se confirment. Des études de neuroimagerie sont quoi qu'il advienne souhaitables pour renseigner sur d'éventuelles modifications cérébrales induites par un entraînement rythmique, ou sur les activations de réseaux cérébraux spécifiques, tels qu'un possible réseau compensatoire.

Cette thèse alimente les discussions relatives à la place accordée aux rééducations comportementales dans la MP. Face au défi que représente l'évolution inéluctable de la maladie, et compte-tenu des limites des traitements médicamenteux et neurochirurgicaux, il semble que les professionnels en charge de l'accompagnement des patients parkinsoniens soient amenés à expérimenter des dispositifs et techniques thérapeutiques *science-driven* pour optimiser les traitements plus traditionnels. La question de l'efficacité des traitements quels qu'ils soient devient globalement centrale. Le paradigme de la *pratique basée sur les preuves* s'impose progressivement dans tous les domaines de la santé, y compris pour ce qui concerne les traitements non-médicamenteux dans la MP (*e.g.*, Keus *et al.*, 2007), et beaucoup d'acteurs de la santé, autant que les usagers eux-mêmes, deviennent très attentifs à l'efficacité potentielle des méthodes proposées. La pratique du jeu sérieux *RhythmWorkers*, outre le fait d'ouvrir la voie à une rééducation comportementale à large spectre d'action, s'inscrit dans cette démarche de pratique basée sur les preuves.

Pour conclure, cette thèse contribue à éclaircir certaines questions relatives aux capacités rythmiques dans la MP, et fournit des arguments pour penser *i)* qu'un système central de traitement du rythme sous-tend très probablement la rythmicité de différents systèmes

effecteurs (**Article 1**), *ii*) qu'un jeu sérieux, *Rhythm Workers*, spécialement conçu pour améliorer les capacités rythmiques était utilisable et adapté à une pratique régulière au domicile des patients parkinsoniens (**Article 2**), et *iii*) qu'un entraînement des capacités rythmiques ciblant un effecteur spécifique – le membre supérieur – induit des effets bénéfiques qui s'étendent à d'autres coordinations motrices, et participent à la réduction de la variabilité motrice (**Article 3**). Cette thèse ouvre la voie à de futures études s'intéressant aux capacités rythmiques des sujets souffrant de MP, et aux potentiels bénéfiques thérapeutiques consécutifs à un entraînement rythmique sur la motricité et sur d'autres domaines de fonctionnement en lien avec les capacités rythmiques (*e.g.*, capacités cognitives).



# Références

---

- Aarsland, D., Pålhlagen, S., Ballard, C.G., Ehrt, U., & Svenningsson, P. (2011). Depression in Parkinson disease - epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Neurology*, 8(1), 35–47.
- Ackermann, H., Konczak, J., & Hertrich, I. (1997). The temporal control of repetitive articulatory movements in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 56(2), 312-319.
- Allan, L. G. (1991). Human bisection at the geometric mean. *Learning and Motivation*, 22(1), 39-58.
- Allan, L. G. (1998). The influence of the scalar timing model on human timing research. *Behavioural Processes*, 44(2), 101-117.
- Allan, L. G., & Kristofferson, A. B. (1974). Psychophysical theories of duration discrimination. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 16(1), 26-34.
- Allen, G., Müller, R. A., & Courchesne, E. (2004). Cerebellar function in autism: functional magnetic resonance image activation during a simple motor task. *Biological Psychiatry*, 56(4), 269-278.
- Allman, M. J. (2011). Deficits in temporal processing associated with autistic disorder. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 5, 2.
- Allman, M. J., DeLeon, I. G., & Wearden, J. H. (2011). Psychophysical assessment of timing in individuals with autism. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 116(2), 165-178.
- Allman, M. J., & Meck, W. H. (2011). Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain*, 135(3), 656–677.
- Allman, M. J., Pelphrey, K. A., & Meck, W. H. (2012). Developmental neuroscience of time and number: implications for autism and other neurodevelopmental disabilities. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6, 7.
- Allman, M. J., Teki, S., Griffiths, T. D., & Meck, W. H. (2014). Properties of the internal clock: first-and second-order principles of subjective time. *Annual Review of Psychology*, 65, 743-771.
- Almeida, Q. J., & Lebold, C. A. (2010). Freezing of gait in Parkinson's disease: a perceptual cause for a motor impairment?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(5), 513-518.

- Almeida, Q. J., Frank, J. S., Roy, E. A., Patla, A. E., & Jog, M. S. (2007). Dopaminergic modulation of timing control and variability in the gait of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1735-1742.
- Almeida, Q. J., Wishart, L. R., & Lee, T. D. (2002). Bimanual coordination deficits with Parkinson's disease: the influence of movement speed and external cueing. *Movement Disorders*, 17(1), 30-37.
- Almeida, Q. J., Wishart, L. R., & Lee, T. D. (2003). Disruptive influences of a cued voluntary shift on coordinated movement in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(4), 442-452.
- Altenmüller, E., Marco-Pallares, J., Münte, T. F., & Schneider, S. (2009). Neural Reorganization Underlies Improvement in Stroke-induced Motor Dysfunction by Music-supported Therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169(1), 395-405.
- Anguera, J. A., Boccanfuso, J., Rintoul, J. L., Al-Hashimi, O., Faraji, F., Janowich, J., Kong, E., Larraburo, Y., Rolle, C., Johnston, A., & Gazzaley, A. (2013). Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature*, 501(7465), 97-101.
- Annetta, L. A. (2010). The "I's" have it: A framework for serious educational game design. *Review of General Psychology*, 14(2), 105.
- Arias, P., Robles-García, V., Sanmartín, G., Flores, J., & Cudeiro, J. (2012). Virtual reality as a tool for evaluation of repetitive rhythmic movements in the elderly and Parkinson's disease patients. *PloS One*, 7(1), e30021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030021>
- Arnold, C., Gehrig, J., Gispert, S., Seifried, C., & Kell, C. A. (2014). Pathomechanisms and compensatory efforts related to Parkinsonian speech. *NeuroImage. Clinical*, 4, 82-97. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.10.016>
- Artieda, J., Pastor, M. A., Lacruz, F., & Obeso, J. A. (1992). Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. *Brain*, 115(1), 199-210.
- Aschersleben, G. (2002). Temporal control of movements in sensorimotor synchronization. *Brain and Cognition*, 48(1), 66-79.
- Ash, S., Jester, C., York, C., Kofman, O. L., Langey, R., Halpin, A., ... & Grossman, M. (2017). Longitudinal decline in speech production in Parkinson's disease spectrum disorders. *Brain and Language*, 171, 42-51. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.05.001>
- Ash, S., McMillan, C., Gross, R. G., Cook, P., Gunawardena, D., Morgan, B., ... & Grossman, M. (2012). Impairments of speech fluency in Lewy body spectrum disorder. *Brain and Language*, 120(3), 290-302. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2011.09.004>
- Arias, P., & Cudeiro, J. (2008). Effects of rhythmic sensory stimulation (auditory, visual) on gait in Parkinson's disease patients. *Experimental Brain Research*, 186(4), 589-601.
- Arias, P., & Cudeiro, J. (2010). Effect of rhythmic auditory stimulation on gait in Parkinsonian patients with and without freezing of gait. *PloS One*, 5(3), e9675.



- Atkinson-Clement, C., Letanneux, A., Baille, G., Cuartero, M. C., Véron-Delor, L., Robieux, C., ... & Ferreira, J. (2019). Psychosocial Impact of Dysarthria: The Patient-Reported Outcome as Part of the Clinical Management. *Neurodegenerative Diseases, 19*, 12-21.
- Avanzino, L., Pelosin, E., Martino, D., & Abbruzzese, G. (2013). Motor timing deficits in sequential movements in Parkinson disease are related to action planning: a motor imagery study. *PLoS One, 8*(9), e75454.
- Ayotte, J., Peretz, I., & Hyde, K. (2002). Congenital amusia: a group study of adults afflicted with a music-specific disorder. *Brain, 125*(2), 238-251.
- Azevedo-Coste, C., Sijobert, B., Pissard-Gibollet, R., Pasquier, M., Espiau, B., & Geny, C. (2014). Detection of freezing of gait in Parkinson disease: preliminary results. *Sensors, 14*(4), 6819-6827.
- Azuma, T., Cruz, R. F., Bayles, K. A., Tomoeda, C. K., & Montgomery, E. B. (2003). A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 18*(12), 1115-1120.
- Baker, K., Rochester, L., & Nieuwboer, A. (2007). The immediate effect of attentional, auditory, and a combined cue strategy on gait during single and dual tasks in Parkinson's disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 88*(12), 1593-1600.
- Balasubramaniam, R., Wing, A. M., & Daffertshofer, A. (2004). Keeping with the beat: movement trajectories contribute to movement timing. *Experimental Brain Research, 159*(1), 129-134.
- Baldereschi, M., Di Carlo, A., Rocca, W. A., Vanni, P., Maggi, ... & Inzitari, D. (2000). Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: Two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group, Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology, 55*(9), 1358-1363.
- Baltadjieva, R., Giladi, N., Gruendlinger, L., Peretz, C., & Hausdorff, J. M. (2006). Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *The European Journal of Neuroscience, 24*(6), 1815-1820. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05033.x>
- Bardy, B. G., Hoffmann, C. P., Moens, B., Leman, M., & Dalla Bella, S. (2015). Sound-induced stabilization of breathing and moving. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1337*(1), 94-100.
- Barry, G., Galna, B., & Rochester, L. (2014). The role of exergaming in Parkinson's disease rehabilitation: a systematic review of the evidence. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation, 11*(1), 33.
- Beaudet, A. L. (2010). Ethical issues raised by common copy number variants and single nucleotide polymorphisms of certain and uncertain significance in general medical practice. *Genome Medicine, 2*(7), 42.

- Bégel, V. (2017). *Evaluation and training of rhythmic skills via new technologies*. Thèse de doctorat, Montpellier, France : Université de Montpellier.
- Bégel, V., Benoit, C. -E., Correa, A., Cutanda, D., Kotz, S. A., & Dalla Bella, S. (2017). “Lost in time” but still moving to the beat. *Neuropsychologia*, *94*, 129-138.
- Bégel, V., Di Loreto, I. Seilles, A., & Dalla Bella, S. (2017). Music games: potential application and considerations for rhythmic training. *Frontiers in Human Neuroscience*. *11*, 273.
- Bégel, V., Verga, L., Benoit, C. -E., Kotz, S. A., & Dalla Bella, S. (under revision). Test-retest reliability of the Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities (BAASTA). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*.
- Bekius, A., Cope, T. E., & Grube, M. (2016). The Beat to Read: A Cross-Lingual Link between Rhythmic Regularity Perception and Reading Skill. *Frontiers in human neuroscience*, *10*, 425.
- Benecke, R., Rothwell, J. C., Dick, J. P. R., Day, B. L., & Marsden, C. D. (1987). Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*, *110*(2), 361-379.
- Bengtsson, S. L., Ehrsson, H. H., Forssberg, H., & Ullén, F. (2005). Effector-independent voluntary timing: behavioural and neuroimaging evidence. *European Journal of Neuroscience*, *22*(12), 3255-3265.
- Benoit, C.-E., Dalla Bella, S., Farrugia, N., Obrig, H., Mainka, S., & Kotz, S. A. (2014). Musically cued gait-training improves both perceptual and motor timing in Parkinson’s disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 494.
- Berens, P. (2009). CircStat: A MATLAB toolbox for circular statistics. *Journal of Statistical Software*, *31*, 1–21.
- Berkowska, M., & Dalla Bella, S. (2009). Reducing linguistic information enhances singing proficiency in occasional singers. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1169*(1), 108-111.
- Berkowska, M., & Dalla Bella, S. (2013). Uncovering phenotypes of poor-pitch singing: the Sung Performance Battery (SPB). *Frontiers in psychology*, *4*, 714.
- Bhide, A., Power, A., & Goswami, U. (2013). A rhythmic musical intervention for poor readers: A comparison of efficacy with a letter-based intervention. *Mind, Brain, and Education*, *7*(2), 113-123.
- Bledsoe, J. C., Semrud-Clikeman, M., & Pliszka, S. R. (2011). Neuroanatomical and neuropsychological correlates of the cerebellum in children with attention-deficit/hyperactivity disorder–combined type. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *50*(6), 593-601.
- Blin, O., Ferrandez, A. M., Pailhous, J., & Serratrice, G. (1991). Dopa-sensitive and dopa-resistant gait parameters in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *103*(1), 51-54.

- Bloem, B. R. (1992). Postural instability in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 94, 41-45.
- Bloem, B. R., de Vries, N. M., & Ebersbach, G. (2015). Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(11), 1504-1520.
- Bloem, B. R., Hausdorff, J. M., Visser, J. E., & Giladi, N. (2004). Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement Disorders*, 19(8), 871-884. 183.
- Bologna, M., Fabbrini, G., Marsili, L., Defazio, G., Thompson, P. D., & Berardelli, A. (2013). Facial bradykinesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(6), 681-685.
- Bologna, M., Leodori, G., Stirpe, P., Paparella, G., Colella, D., .. & Berardelli, A. (2016). Bradykinesia in early and advanced Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 369, 286-291. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.08.028>
- Bond, J. M., & Morris, M. (2000). Goal-directed secondary motor tasks: their effects on gait in subjects with Parkinson disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81(1), 110-116.
- Bostan, A. C., & Strick, P. L. (2018). The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(6), 338-350.
- Brabo, N. C., Minett, T. S. C., & Ortiz, K. Z. (2014). Fluency in Parkinson's disease: disease duration, cognitive status and age. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 72(5), 349-355.
- Brackbill, Y., & Fitzgerald, H. E. (1972). Stereotype temporal conditioning in infants. *Psychophysiology*, 9, 569-577.
- Breska, A., & Ivry, R. B. (2018). Double dissociation of single-interval and rhythmic temporal prediction in cerebellar degeneration and Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(48), 12283-12288.
- Bronte-Stewart, H. M., Ding, L., Alexander, C., Zhou, Y., & Moore, G. P. (2000). Quantitative digitography (QDG): a sensitive measure of digital motor control in idiopathic Parkinson's disease. *Movement disorders*, 15(1), 36-47.
- Brown, S., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Laird, A. R., & Fox, P. T. (2005). Stuttered and fluent speech production: an ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 105-117.
- Brown, R. G., Jahanshahi, M., & Marsden, C. D. (1993). The execution of bimanual movements in patients with Parkinson's, Huntington's and cerebellar disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 56(3), 295-297.
- Brozek, J., & Alexander, H. (1947). Components of variation and the consistency of repeated measurements. *Research Quarterly. American Association for Health, Physical Education and Recreation*, 18(2), 152-166.

- Bowling, D. L., Herbst, C. T., & Fitch, W. T. (2013). Social origins of rhythm? Synchrony and temporal regularity in human vocalization. *PLoS One*, *8*(11), e80402.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2009). Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology*, *201*, 1–119.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *24*(2), 197–211.
- Brooks, D. J. (2010). Examining Braak's hypothesis by imaging Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *25*(S1), 83–88.
- Brunner, D., Kacelnik, A., & Gibbon, J. (1992). Optimal foraging and timing processes in the starling, *Sturnus vulgaris*: Effect of inter-capture interval. *Animal Behaviour*, *44*(4), 597-613.
- Bueti, D., Walsh, V., Frith, C., & Rees, G. (2008). Different brain circuits underlie motor and perceptual representations of temporal intervals. *Journal of cognitive neuroscience*, *20*(2), 204-214.
- Buhusi, C. V., & Meck, W. H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(10), 755-765.
- Byblow, W. D., Summers, J. J., Lewis, G. N., & Thomas, J. (2002). Bimanual coordination in Parkinson's disease: deficits in movement frequency, amplitude, and pattern switching. *Movement Disorders*, *17*(1), 20-29.
- Caekebeke, J. F., Jennekens-Schinkel, A., van der Linden, M. E., Buruma, O. J., & Roos, R. A. (1991). The interpretation of dysprosody in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *54*(2), 145-148.
- Caligiuri, M. P. (1989). The influence of speaking rate on articulatory hypokinesia in parkinsonian dysarthria. *Brain and Language*, *36*(3), 493-502.
- Cameron, D. J., Pickett, K. A., Earhart, G. M., & Grahn, J. A. (2016). The effect of dopaminergic medication on beat-based auditory timing in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, *7*, 19. doi: 10.3389/fneur.2016.00019
- Cantinioux S., Vaugoyeau, M., Robert, D., Horrelou-Pitek, C., Mancini, J., Witjas, T., Azulay, J.P. (2010). Comparative analysis of gait and speech in Parkinson's disease: hypokinetic or dysrhythmic disorders? *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *81*(2), 177–184.
- Chang, Y. J., Chen, S. F., & Huang, J. D. (2011). A Kinect-based system for physical rehabilitation: A pilot study for young adults with motor disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, *32*(6), 2566–2570.
- Carbon, M., & Marié, R.-M. (2003). Functional imaging of cognition in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, *16*(4), 475–480.
- Cason, N., Astésano, C., & Schön, D. (2015). Bridging music and speech rhythm: Rhythmic priming and audio–motor training affect speech perception. *Acta psychologica*, *155*, 43-50.

- Cason, N., & Schön, D. (2012). Rhythmic priming enhances the phonological processing of speech. *Neuropsychologia*, *50*(11), 2652-2658.
- Cerasa, A., Hagberg, G. E., Peppe, A., Bianciardi, M., Gioia, M. C., Costa, A., ... Sabatini, U. (2006). Functional changes in the activity of cerebellum and frontostriatal regions during externally and internally timed movement in Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin*, *71*(1-3), 259-269. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.09.014>
- Chemin, B., Mouraux, A., & Nozaradan, S. (2014). Body movement selectively shapes the neural representation of musical rhythms. *Psychological science*, *25*(12), 2147-2159.
- Chen, J. L., Zatorre, R. J., & Penhune, V. B. (2006). Interactions between auditory and dorsal premotor cortex during synchronization to musical rhythms. *Neuroimage*, *32*(4), 1771-1781.
- Chen, J. L., Penhune, V. B., & Zatorre, R. J. (2008a). Moving on time: brain network for auditory-motor synchronization is modulated by rhythm complexity and musical training. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(2), 226-39.
- Chen, J. L., Penhune, V. B., & Zatorre, R. J. (2008b). Listening to musical rhythms recruits motor regions of the brain. *Cerebral Cortex*, *18*(12), 2844-2854.
- Chobert, J., Marie, C., François, C., Schön, D., & Besson, M. (2011). Enhanced passive and active processing of syllables in musician children. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*(12), 3874-3887.
- Church, R. M., & Deluty, M. Z. (1977). Bisection of temporal intervals. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *3*(3), 216.
- Church, R. M., & Gibbon, J. (1982). Temporal generalization. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *8*(2), 165.
- Civier, O., Bullock, D., Max, L., & Guenther, F. H. (2013). Computational modeling of stuttering caused by impairments in a basal ganglia thalamo-cortical circuit involved in syllable selection and initiation. *Brain and Language*, *126*(3), 263-278.
- Claassen, D. O., Jones, C. R. G., Yu, M., Dirnberger, G., Malone, T., Parkinson, M., ..., & Jahanshahi, M. (2013). Deciphering the impact of cerebellar and basal ganglia dysfunction in accuracy and variability of motor timing. *Neuropsychologia*, *51*(2), 267-274. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.018>
- Clément, C. (2004). Théorie des systèmes dynamiques et analyse du comportement: vers la fin de l'horloge interne ? *Acta Comportamentalia*, *12*(2), 141-155.
- Cohen De Cock, V., Dotov, D.G., Ihalainen, P., Bégel, V., Galtier, F., Lebrun, C., Picot, M.C., Driss, V., Landragin, N., Geny, C., Bardy, B., & S. Dalla Bella (2018). Rhythmic abilities and musical training in Parkinson's disease: do they help? *npj Parkinson's disease*, *4*(1), 8.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the social sciences*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Colombo, J., & Richman, W. A. (2002). Infant timekeeping: Attention and temporal estimation in 4-month-olds. *Psychological Science*, *13*, 475-479.



- Conklyn, D., Stough, D., Novak, E., Paczak, S., Chemali, K., & Bethoux, F. (2010). A home-based walking program using rhythmic auditory stimulation improves gait performance in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Neurorehabilitation and neural repair*, 24(9), 835-842.
- Connolly, T. M., Boyle, E. A., MacArthur, E., Hainey, T., & Boyle, J. M. (2012). A systematic literature review of empirical evidence on computer games and serious games. *Computers & Education*, 59(2), 661–686.
- Cook, P., Rouse, A., Wilson, M., & Reichmuth, C. (2013). A California sea lion (*Zalophus californianus*) can keep the beat: Motor entrainment to rhythmic auditory stimuli in a non vocal mimic. *Journal of Comparative Psychology*, 127(4), 412- 427.
- Corriveau, K. H., & Goswami, U. (2009). Rhythmic motor entrainment in children with speech and language impairments: tapping to the beat. *Cortex*, 45(1), 119-130.
- Corriveau, K., Pasquini, E., & Goswami, U. (2007). Basic auditory processing skills and specific language impairment: A new look at an old hypothesis. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 50(3), 647-666.
- Coull, J. T. (2004). fMRI studies of temporal attention: allocating attention within, or towards, time. *Cognitive Brain Research*, 21(2), 216-226.
- Coull, J. T. (2009). Neural substrates of mounting temporal expectation. *PLoS Biology*, 7(8), 8-11.
- Coull, J. T., Cheng, R. K., & Meck, W. H. (2011). Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 3-25.
- Coull, J.T., & Nobre, A. (2008). Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 137-44.
- Crawford, J. R., & Garthwaite, P. H. (2002). Investigation of the single case in neuropsychology: confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. *Neuropsychologia*, 40(8), 1196–208.
- Crawford, J. R., & Howell, D. C. (1998). Comparing an Individual's Test Score Against Norms Derived from Small Samples. *The Clinical Neuropsychologist*, 12(4), 482–486.
- Creaby, M. W., & Cole, M. H. (2018). Gait characteristics and falls in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 57, 1-8.
- Crystal, J. D. (2001). Circadian time perception. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 27(1), 68.
- Cuddy, L. L., Balkwill, L.-L., Peretz, I., & Holden, R. R. (2005). Musical difficulties are rare: a study of “tone deafness” among university students. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1060(1), 311–24.

- Cunnington, R., Iansek, R., Bradshaw, J. L., & Phillips, J. G. (1995). Movement-related potentials in Parkinson's disease: presence and predictability of temporal and spatial cues. *Brain*, *118*(4), 935-950.
- Cutanda, D., Correa, Á., & Sanabria, D. (2015). Auditory temporal preparation induced by rhythmic cues during concurrent auditory working memory tasks. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, *41*(3), 790–7.
- Dalla Bella, S. (2016). *Vocal performance in occasional singers*. In: Welch, G., Howard, D., Nix, J. (Eds.), *The Oxford Handbook of Singing*, (p.1-12). Oxford, UK: Oxford University Press.
- Dalla Bella, S. (2018). Music and movement: Towards a translational approach. *Neurophysiologie Clinique*, *48*(6), 377-386.
- Dalla Bella, S., Benoit, C.-E., Farrugia, N., Keller, P. E., Obrig, H., Mainka, S., & Kotz, S. A. (2017). Gait improvement via rhythmic stimulation in Parkinson's disease is linked to rhythmic skills. *Scientific Reports*, *7*, 42005.
- Dalla Bella, S., Benoit, C.-E., Farrugia, N., Schwartze, M., & Kotz, S. A. (2015). Effects of musically cued gait training in Parkinson's disease: beyond a motor benefit. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1337*(1), 77-85.
- Dalla Bella, S., & Berkowska, M. (2009). Singing proficiency in the majority: Normality and "phenotypes" of poor singing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1169*, 99–107.
- Dalla Bella, S., Berkowska, M., & Sowiński, J. (2011). Disorders of pitch production in tone deafness. *Frontiers in Psychology*, *2*, 164.
- Dalla Bella, S., Berkowska, M., & Sowiński, J. (2015). Moving to the Beat and Singing are Linked in Humans. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 663.
- Dalla Bella, S., Farrugia, N., Benoit, C. -E., Bégel, V., Verga, L., Harding, E., & Kotz, S. A. (2017). BAASTA: Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities. *Behavior Research Methods*, *49*, 1128-1145.
- Dalla Bella, S., Giguère, J.-F., & Peretz, I. (2007). Singing proficiency in the general population. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *121*(2), 1182.
- Dalla Bella, S., Giguère, J.-F., & Peretz, I. (2009). Singing in congenital amusia. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *126*(1), 414-424.
- Dalla Bella, S., & Peretz, I. (2003). Congenital amusia interferes with the ability to synchronize with music. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *999*(1), 166-169.
- Dalla Bella, S., & Sowiński, J. (2015). Uncovering beat deafness: Detecting rhythm disorders with synchronized finger tapping and perceptual timing tasks. *Journal of Visualized Experiments*, *97*, e51761.
- Darainy, M., Vahdat, S., & Ostry, D. J. (2013). Perceptual learning in sensorimotor adaptation. *Journal of neurophysiology*, *110*(9), 2152-2162.

- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1969a). Differential diagnostic patterns of dysarthria. *Journal of Speech and Hearing Research*, 12(2), 246-269.
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1969b). Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias. *Journal of Speech and Hearing Research*, 12(3), 462-496.
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1975). Hypokinetic dysarthria: disorders of extrapyramidal system. *Motor Speech Disorders*, 171-197.
- Dauvergne, C., Bégel, V., Gény, C., Puyjarinet, F., Laffont, I., & Dalla Bella, S. (2018). Home-based training of rhythmic skills with a serious game in Parkinson's disease: Usability and acceptability. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 61(6), 380-385.
- Defebvre, L. (2007). La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés. *Médecine Nucléaire*, 31(6), 304-313.
- Délinières, D., Torre, K., & Lemoine, L. (2008). Fractal models for event-based and dynamical timers. *Acta Psychologica*, 127(2), 382-397.
- Delignières, D., Lemoine, L., & Torre, K. (2004). Time intervals production in tapping and oscillatory motion. *Human movement science*, 23(2), 87-103.
- Delval, A., Rambour, M., Tard, C., Dujardin, K., Devos, D., Bleuse, S., Defebvre, L., & Moreau, C. (2016). Freezing/festination during motor tasks in early-stage Parkinson's disease: A prospective study. *Movement Disorders*, 31(12), 1837-1845.
- Di Loreto, I., Lange, B., Seilles, A., Andary, S., & Dyce, W. (2013). Game Design for All : The Example of Hammer and Planks A Game for Rehabilitation Purposes or a Game for All ? *4th International Conference on Serious Games Development and Applications (SGDA), LNCS 8101*, 70–75.
- Dickstein, R., Hocherman, S., Pillar, T., & Shaham, R. (1986). Stroke rehabilitation. Three exercise therapy approaches. *Physical Therapy*, 66(8), 1233–1238.
- Dean, R. T., Byron, T., & Bailes, F. A. (2009). The pulse of symmetry: on the possible co-evolution of rhythm in music and dance. *Musicae Scientiae*, 13(2), 341-367.
- De Dreu, M. J., Van Der Wilk, A. S. D., Poppe, E., Kwakkel, G., & Van Wegen, E. E. H. (2012). Rehabilitation, exercise therapy and music in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of the effects of music-based movement therapy on walking ability, balance and quality of life. *Parkinsonism & related disorders*, 18(Suppl 1), S114-119.
- De la Rosa, M. D., Sanabria, D., Capizzi, M., & Correa, A. (2012). Temporal preparation driven by rhythms is resistant to working memory interference. *Frontiers in Psychology*, 3.
- DeMaagd, G., & Philip, A. (2015). Parkinson's Disease and its management : Part 1 : Disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 40(8), 504–532.
- Deutsch, D. (Ed.). (2013). *Psychology of music*. San Diego, CA: Elsevier.



- Dorsey, E., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., Marshall, F.J., Ravina, B.M., Schifitto, G., Siderowf, A., & Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, *68*(5), 384-386.
- Dotov, D. G., Bayard, S., de Cock, V. C., Geny, C., Driss, V., Garrigue, G., ... & Dalla Bella, S. (2017). Biologically-variable rhythmic auditory cues are superior to isochronous cues in fostering natural gait variability in Parkinson's disease. *Gait & posture*, *51*, 64-69.
- Drake, C., Jones, M. R., & Baruch, C. (2000). The development of rhythmic attending in auditory sequences: Attunement, referent period, focal attending. *Cognition*, *77*(3), 251-288.
- Droit-Volet, S. (2013). Time perception, emotions and mood disorders. *Journal of Physiology-Paris*, *107*(4), 255-264.
- Droit-Volet, S., Lorandi, F., & Coull, J. T. (2019). Explicit and implicit timing in aging. *Acta Psychologica*, *193*, 180-189.
- Duchek, J. M., Balota, D. A., & Ferraro, F. R. (1994). Component analysis of a rhythmic finger tapping task in individuals with senile dementia of the Alzheimer type and in individuals with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *8*(2), 218.
- Dujardin, K., Denève, C., Ronval, M., Krystkowiak, P., Humez, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2007). Is the paced auditory serial addition test (PASAT) a valid means of assessing executive function in Parkinson's disease? *Cortex*, *43*(5), 601–606.
- Dujardin, K., Tard, C., Duhamel, A., Delval, A., Moreau, C., Devos, D., & Defebvre, L. (2013). The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *19*(3), 300–305.
- Dunlap, K. (1910). Reactions on rhythmic stimuli, with attempt to synchronize. *Psychological Review*, *17*, 399–416.
- Ebersbach, G., Moreau, C., Gandor, F., Defebvre, L., & Devos, D. (2013). Clinical syndromes: Parkinsonian gait. *Movement Disorders*, *28*(11), 1552-1559.
- Effenberg, A. O., Fehse, U., Schmitz, G., Krueger, B., & Mechling, H. (2016). Movement sonification: effects on motor learning beyond rhythmic adjustments. *Frontiers in Neuroscience*, *10*. 219.
- Ehrlé, N., & Samson, S. (2005). Auditory discrimination of anisochrony: Influence of the tempo and musical backgrounds of listeners. *Brain and Cognition*, *58*(1), 133–147.
- Elbaz, A., Bower, J.H., Maraganore, D.M., McDonnell, S.K., Peterson, B.J., Ahlskog, J.E., Schaid, D.J., Rocca, W.A. (2002). Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *Journal of Clinical Epidemiology*, *55*, 25–31.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., & Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, *270*(5234), 305.

- Ellis, N. C. (2005). At the Interface: Dynamic Interactions of Explicit and Implicit Language Knowledge. *Studies in Second Language Acquisition*, 27(2), 305–352.
- Elsinger, C. L., Rao, S. M., Zimbelman, J. L., Reynolds, N. C., Blindauer, K. A., & Hoffmann, R. G. (2003). Neural basis for impaired time reproduction in Parkinson's disease: an fMRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(7), 1088-1098.
- Falk, S., Müller, T., & Dalla Bella, S. (2015). Non-verbal sensorimotor timing deficits in children and adolescents who stutter. *Frontiers in Psychology*, 6, 847.
- Ferreira, J. J., Katzenschlager, R., Bloem, B. R., Bonuccelli, U., Burn, . . . , & Oertel, W. H. (2013). Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 20(1), 5-15.
- Fernández, E., Bringas, M. L., Salazar, S., Rodríguez, D., García, M. E., & Torres, M. (2012). Clinical impact of RehaCom software for cognitive rehabilitation of patients with acquired brain injury. *MEDICC Review*, 14(4), 32–35.
- Ferster, C., & Skinner, B. F. (1957). *Schedules of reinforcement*. New York, NY: Appleton-Century-Crofts.
- Fisher, N.I. (1995). *Statistical Analysis of Circular Data*. Cambridge University Press, Cambridge: UK.
- Fitch, W. T. (2012). *The biology and evolution of rhythm: unraveling a paradox*. In: Rebuschat et al. (Eds.), *Language and music as cognitive systems* (p. 73-95). Oxford, UK: Oxford University Press.
- Fitch, W. T. (2013). Rhythmic cognition in humans and animals: distinguishing meter and pulse perception. *Frontiers in systems neuroscience*, 7, 68.
- Flaugnacco, E., Lopez, L., Terribili, C., Montico, M., Zoia, S., & Schön, D. (2015). Music training increases phonological awareness and reading skills in developmental dyslexia: a randomized control trial. *PLoS One*, 10(9), e0138715.
- Fleischer, J.G. (2007). Neural correlates of anticipation in cerebellum, basal ganglia, and hippocampus. *Lecture Notes in Artificial Intelligence*. 4520, 19-34.
- Fleiss, J.L. (1986). *The Design and Analysis of Clinical Experiments*. New York, NY: John Wiley and Sons.
- Ford, M. P., Wagenaar, R. C., & Newell, K. M. (2007). The effects of auditory rhythms and instruction on walking patterns in individuals post stroke. *Gait & posture*, 26(1), 150-155.
- Fraisse, P. (1984). Perception and estimation of time. *Annual review of psychology*, 35(1), 1-37.
- François, C., Chobert, J., Besson, M., & Schön, D. (2012). Music training for the development of speech segmentation. *Cerebral Cortex*, 23(9), 2038-2043.

- Francois, C., & Schön, D. (2011). Musical expertise boosts implicit learning of both musical and linguistic structures. *Cerebral Cortex*, *21*(10), 2357-2365.
- Freeman, J. S., Cody, F. W., & Schady, W. (1993). The influence of external timing cues upon the rhythm of voluntary movements in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *56*(10), 1078-1084.
- Frenkel-Toledo, S., Giladi, N., Peretz, C., Herman, T., Gruendlinger, L., & Hausdorff, J. M. (2005). Treadmill walking as an external pacemaker to improve gait rhythm and stability in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *20*(9), 1109-1114. <https://doi.org/10.1002/mds.20507>
- Friedman, N., Chan, V., Reinkensmeyer, A. N., Beroukhim, A., Zambrano, G. J., Bachman, M., & Reinkensmeyer, D. J. (2014). Retraining and assessing hand movement after stroke using the MusicGlove: comparison with conventional hand therapy and isometric grip training. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, *11*(1), 76.
- Friedman, N., Reinkensmeyer, D., & Bachman, M. (2011). A real-time interactive MIDI glove for domicile stroke rehabilitation. *Lecture Notes in Computer Science*, *6764*, 151–158.
- Fries, W., & Swihart, A. A. (1990). Disturbance of rhythm sense following right hemisphere damage. *Neuropsychologia*, *28*(12), 1317-1323.
- Fujii, S., Schlaug, G. (2013). The Harvard beat assessment test (H-bat): a battery for assessing beat perception and production and their dissociation. *Frontiers in Human Neuroscience* *7*, 771.
- Fujioka, T., Trainor, L. J., Large, E. W., & Ross, B. (2012). Internalized timing of isochronous sounds is represented in neuromagnetic beta oscillations. *Journal of Neuroscience*, *32*(5), 1791-1802.
- Galaz, Z., Mekyska, J., Mzourek, Z., Smekal, Z., Rektorova, I., Eliasova, I., ... & Berankova, D. (2016). Prosodic analysis of neutral, stress-modified and rhymed speech in patients with Parkinson's disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *127*, 301-317. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2015.12.011>
- Galna, B., Barry, G., Jackson, D., Mhiripiri, D., Olivier, P., & Rochester, L. (2014). Accuracy of the Microsoft Kinect sensor for measuring movement in people with Parkinson's disease. *Gait & posture*, *39*(4), 1062-1068.
- Galna, B., Lord, S., Burn, D. J., & Rochester, L. (2015). Progression of gait dysfunction in incident Parkinson's disease: impact of medication and phenotype. *Movement Disorders*, *30*(3), 359-367. <https://doi.org/10.1002/mds.26110>
- Gaser, C., & Schlaug, G. (2003). Brain structures differ between musicians and non-musicians. *Journal of Neuroscience*, *23*(27), 9240-9245.
- Gatti, R., Tettamanti, A., Lambiase, S., Rossi, P., & Comola, M. (2015). Improving hand functional use in subjects with multiple sclerosis using a musical keyboard: a randomized controlled trial. *Physiotherapy Research International*, *20*(2), 100-107.

- Geiser, E., & Kaelin-Lang, A. (2011). The function of dopaminergic neural signal transmission in auditory pulse perception: Evidence from dopaminergic treatment in Parkinson's patients. *Behavioural Brain Research*, 225(1), 270-275.
- Georgiou, N., Iansek, R., Bradshaw, J. L., Phillips, J. G., Mattingley, J. B., & Bradshaw, J. A. (1993). An evaluation of the role of internal cues in the pathogenesis of parkinsonian hypokinesia. *Brain*, 116(6), 1575-1587.
- Gescheider, G. A. (2013). *Psychophysics: the fundamentals*. (3rd ed.). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Ghai, S., Ghai, I., Schmitz, G., & Effenberg, A. O. (2018). Effect of rhythmic auditory cueing on parkinsonian gait: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 8(1), 506.
- Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review*, 84(3), 279.
- Gibbon, J., & Church, R. M. (1990). Representation of time. *Cognition*, 37(1), 23-54.
- Gibbon, J., Church, R. M., & Meck, W. H. (1984). Scalar timing in memory. *Annals of the New York Academy Sciences*, 423, 52-77.
- Gibbon, J., Malapani, C., Dale, C. L., & Gallistel, C. R. (1997). Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 170-184.
- Gibson, J. J. (1975). *Events are perceivable but time is not*. In: Fraser J.T., Lawrence N. (Eds.), *The study of time II* (p. 295-301). Berlin, Heidelberg, Germany: Springer Berlin Heidelberg.
- Gibson, J. J. (1979). *The ecological approach to visual perception*. Cambridge: Houghton Mifflin.
- Giladi, N., McMahon, D., Przedborski, S., Flaster, E., Guillory, S., Kostic, V., & Fahn, S. (1992). Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology*, 42(2), 333-333.
- Gilat, M., de Lima, A. L. S., Bloem, B. R., Shine, J. M., Nonnekes, J., & Lewis, S. J. (2018). Freezing of gait: promising avenues for future treatment. *Parkinsonism & Related disorders*, 52, 7-16.
- Goberman, A. M., & Blomgren, M. (2003). Parkinsonian speech disfluencies: effects of L-dopa-related fluctuations. *Journal of Fluency Disorders*, 28(1), 55-70.
- Goetz, C.G., et al. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Journal of the Movement Disorders Society*, 23, 2129–2170.
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., & Sampaio, C. (2005). Evidence-based medical review update : Pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease : 2001 to 2004. *Movement Disorders*, 20(5), 523–539.
- Goldman, S.M. (2014). Environmental toxins and Parkinson's disease. *Annual Review of Pharmacology and toxicology*, 54, 145–164.

- Gordon, R. L., Fehd, H. M., & McCandliss, B. D. (2015). Does music training enhance literacy skills? A meta-analysis. *Frontiers in psychology*, 6.
- Gordon, R. L., Shivers, C. M., Wieland, E. A., Kotz, S. A., Yoder, P. J., & McAuley, J.D. (2014). Musical rhythm discrimination explains individual differences in grammar skills in children. *Developmental Science*, 18(4), 635-644.
- Goswami, U. (2011). A temporal sampling framework for developmental dyslexia. *Trends in cognitive sciences*, 15(1), 3-10.
- Grammer, K. E., Oberzaucher, I., Holzleitner, & Atmaca, S. (2011). *Dance: the human body as a dynamic motion system*. In: W. Tschacher & C. Bergomi (Eds.), *The Implications of Embodiment: Cognition and Communication* (p. 173-192). Exeter: Imprint Academic.
- Grabli, D., Karachi, C., Welter, M. L., Lau, B., Hirsch, E. C., Vidailhet, M., & François, C. (2012). Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. *Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry*, 83(10), 979-985.
- Grahn, J. A., 2012. Neural mechanisms of rhythm: Current findings and current perspectives. *Topics in Cognitive Science*, 4(4), 585-606.
- Grahn, J. A., & Brett, M. (2007). Rhythm and beat perception in motor areas of the brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(5), 893-906.
- Grahn, J. A., & Brett, M. (2009). Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson's disease. *Cortex*, 45(1), 54-61.
- Grahn, J. A., & McAuley, J. D. (2009). Neural bases of individual differences in beat perception. *NeuroImage*, 47(4), 1894-1903.
- Grahn, J. A., & Rowe, J. B. (2009). Feeling the beat: premotor and striatal interactions in musicians and nonmusicians during beat perception. *The Journal of Neuroscience*, 29(23), 7540-7548.
- Grassi, M., & Soranzo, A. (2009). MLP: a MATLAB toolbox for rapid and reliable auditory threshold estimation. *Behavior Research Methods*, 41(1), 20-28.
- Grabski, K., Lamalle, L., Vilain, C., Schwartz, J. L., Vallée, N., Tropres, I., ... & Sato, M. (2012). Functional MRI assessment of orofacial articulators: neural correlates of lip, jaw, larynx, and tongue movements. *Human Brain Mapping*, 33(10), 2306-2321.
- Green, D. M. (1993). A maximum-likelihood method for estimating thresholds in a yes-no task. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 93(4), 2096-2105.
- Grondin, S. (1993). Duration discrimination of empty and filled intervals marked by auditory and visual signals. *Perception & Psychophysics*, 54(3), 383-394.
- Grondin, S. (2008). *Psychology of time*. Bingley: Emerald Group Publishing Ltd.
- Grondin, S. (2010). Timing and time perception: a review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions. *Attention, Perception & Psychophysics*, 72(3), 561-582.



- Grube, M., Cooper, F. E., Chinnery, P. F., & Griffiths, T. D. (2010). Dissociation of duration-based and beat-based auditory timing in cerebellar degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(25), 11597–11601.
- Grube, M., Cooper, F. E., & Griffiths, T. D. (2013). Auditory temporal-regularity processing correlates with language and literacy skill in early adulthood. *Cognitive Neuroscience*, *4*(4), 225-230.
- Gu, B. M., van Rijn, H., & Meck, W. H. (2015). Oscillatory multiplexing of neural population codes for interval timing and working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *48*, 160-185.
- Guehl, D., Burbaud, P., Lorenzi, C., Ramos, C., Bioulac, B., Semal, C., & Demany, L. (2008). Auditory temporal processing in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *46*(9), 2326-2335.
- Guenther, F. H., & Hickok, G. (2015). Role of the auditory system in speech production. In M.J. Aminoff, F. Boller, D.F. Swaab (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (p. 161–175). Elsevier.
- Gulberti, A., Moll, C. K. E., Hamel, W., Buhmann, C., Koeppen, J. A., Boelmans, K., ... & Engel, A. K. (2015). Predictive timing functions of cortical beta oscillations are impaired in Parkinson's disease and influenced by L-DOPA and deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *NeuroImage. Clinical*, *9*, 436-449. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.013>
- Gurd, J. M., Bessell, N., Watson, I., & Coleman, J. (1998). Motor speech versus digit control in Parkinson's disease: A cognitive neuropsychology investigation. *Clinical Linguistics & Phonetics*, *12*(5), 357-378.
- Habib, M., Lardy, C., Desiles, T., Commeiras, C., Chobert, J., Besson, M. (2013). Musique et dyslexie: vers une rééducation cognitivo-musicale intermodale des «troubles dys». *Developpements*, *3*, 36-60.
- Hackney, M. E., & Earhart, G. M. (2008). Tai Chi improves balance and mobility in people with Parkinson disease. *Gait & Posture*, *28*(3), 456-460.
- Hackney, M. E., & Earhart, G. M. (2009). Short duration, intensive tango dancing for Parkinson disease: an uncontrolled pilot study. *Complementary Therapies in Medicine*, *17*(4), 203-207.
- Hagen, E. H., & Bryant, G. A. (2003). Music and dance as a coalition signaling system. *Human Nature*, *14*(1), 21-51.
- Hagen, E. H., & Hammerstein, P. (2009). Did Neanderthals and other early humans sing? Seeking the biological roots of music in the territorial advertisements of primates, lions, hyenas, and wolves. *Musicae Scientiae*, *13*(2), 291-320.
- Haken, H., Kelso, J. S., & Bunz, H. (1985). A theoretical model of phase transitions in human hand movements. *Biological cybernetics*, *51*(5), 347-356.
- Hannon, E. E., & Trehub, S. E. (2005). Metrical categories in infancy and adulthood. *Psychological Science*, *16*(1), 48-55.

- Hariz, M., Blomstedt, P., & Zrinzo, L. (2013). Future of brain stimulation: New targets, new indications, new technology. *Movement Disorders*, 28(13), 1784–1792.
- Harrington, D. L., Haaland, K. Y., & Hermanowitz, N. (1998). Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology*, 12(1), 3.
- Harris, R., Leenders, K. L., & de Jong, B. M. (2016). Speech dysprosody but no music ‘dysprosody’ in Parkinson’s disease. *Brain and Language*, 163, 1-9.
- Harris, D. M., Rantalainen, T., Muthalib, M., Johnson, L., & Teo, W.-P. (2015). Exergaming as a Viable Therapeutic Tool to Improve Static and Dynamic Balance among Older Adults and People with Idiopathic Parkinson’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 167.
- Hart, H., Radua, J., Mataix-Cols, D., & Rubia, K. (2012). Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(10), 2248-2256.
- Hausdorff, J. M. (2009). Gait dynamics in Parkinson’s disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 19(2), 026113.
- Hausdorff, J. M., Cudkowicz, M. E., Firtion, R., Wei, J. Y., & Goldberger, A. L. (1998). Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Movement Disorders*, 13(3), 428-437.
- Hausdorff, J. M., Lertratanakul, A., Cudkowicz, M. E., Peterson, A. L., Kaliton, D., & Goldberger, A. L. (2000). Dynamic markers of altered gait rhythm in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Applied Physiology*, 88(6), 2045-2053.
- Hausdorff, J. M., Lowenthal, J., Herman, T., Gruendlinger, L., Peretz, C., & Giladi, N. (2007). Rhythmic auditory stimulation modulates gait variability in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 26(8), 2369-2375.
- Hausdorff, J. M., Rios, D. A., & Edelberg, H. K. (2001). Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(8), 1050-1056.
- Hausdorff, J. M., Schaafsma, J. D., Balash, Y., Bartels, A. L., Gurevich, T., & Giladi, N. (2003). Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Experimental brain research*, 149(2), 187-194.
- Hausen, M., Torppa, R., Salmela, V. R., Vainio, M., & Särkämö, T. (2013). Music and speech prosody: a common rhythm. *Frontiers in psychology*, 4, 566.
- Haznedar, M. M., Buchsbaum, M. S., Hazlett, E. A., LiCalzi, E. M., Cartwright, C., & Hollander, E. (2006). Volumetric analysis and three-dimensional glucose metabolic mapping of the striatum and thalamus in patients with autism spectrum disorders. *American Journal of Psychiatry*, 163(7), 1252-1263.

- Hecht, H., Vogt, S., & Prinz, W. (2001). Motor learning enhances perceptual judgment: A case for action-perception transfer. *Psychological research*, 65(1), 3-14.
- Herholz, S. C., & Zatorre, R. J. (2012). Musical training as a framework for brain plasticity: behavior, function, and structure. *Neuron*, 76(3), 486-502.
- Hoffmann, C. P., Torregrosa, G., & Bardy, B. G. (2012). Sound stabilizes locomotor-respiratory coupling and reduces energy cost. *PloS One*, 7(9), e45206.
- Hollander, E., Phillips, A., Chaplin, W., Zagursky, K., Novotny, S., Wasserman, S., & Iyengar, R. (2005). A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*, 30(3), 582.
- Honing, H., Merchant, H., Háden, G. P., Prado, L., & Bartolo, R. (2012). Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) detect rhythmic groups in music, but not the beat. *PloS one*, 7(12), e51369.
- Hornickel, J., & Kraus, N. (2013). Unstable representation of sound: a biological marker of dyslexia. *Journal of Neuroscience*, 33(8), 3500-3504.
- Hove, M. J., Suzuki, K., Uchitomi, H., Orimo, S., & Miyake, Y. (2012). Interactive rhythmic auditory stimulation reinstates natural 1/f timing in gait of Parkinson's patients. *PloS one*, 7(3), e32600.
- Howe, T. E., Lövgreen, B., Cody, F. W., Ashton, V. J., & Oldham, J. A. (2003). Auditory cues can modify the gait of persons with early-stage Parkinson's disease: a method for enhancing parkinsonian walking performance?. *Clinical Rehabilitation*, 17(4), 363-367.
- Huh, Y. E., Park, J., Suh, M. K., Lee, S. E., Kim, J., Jeong, Y., ... & Cho, J. W. (2015). Differences in early speech patterns between Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain and Language*, 147, 14-20.
- Hurt, C. P., Rice, R. R., McIntosh, G. C., & Thaut, M. H. (1998). Rhythmic auditory stimulation in gait training for patients with traumatic brain injury. *Journal of Music 189 Therapy*, 35(4), 228-241.
- Huss, M., Verney, J. P., Fosker, T., Mead, N., & Goswami, U. (2011). Music, rhythm, rise time perception and developmental dyslexia: perception of musical meter predicts reading and phonology. *Cortex*, 47(6), 674-689.
- Hutchins, S. M., & Peretz, I. (2012). A frog in your throat or in your ear? Searching for the causes of poor singing. *Journal of Experimental Psychology: General*, 141(1), 76-97.
- Hutchinson, S., Lee, L. H. L., Gaab, N., & Schlaug, G. (2003). Cerebellar volume of musicians. *Cerebral cortex*, 13(9), 943-949.
- Hyde, K. L., & Peretz, I. (2003). "Out-of-pitch" but still "in-time". An auditory psychophysical study in congenital amusic adults. *Annals of the New York Academy Sciences*, 999, 173-176.
- Hyde, K. L., & Peretz, I. (2004). Brains that are out of tune but in time. *Psychological Science*, 15(5), 356-360.



- Ito, M. (2008). Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 304–313.
- Ito, T., Coppola, J. H., & Ostry, D. J. (2016). Speech motor learning changes the neural response to both auditory and somatosensory signals. *Scientific reports*, 6, 25926.
- Iversen, J.R., & Patel, A.D. (2008). *The Beat Alignment Test (BAT): Surveying beat processing abilities in the general population*. In: Miyazaki et al. (Eds.), *Proceedings of the 10th International Conference on Music Perception & Cognition, August 2008, Sapporo, Japan* (p. 465-468). Adelaide, Australia: Causal Productions.
- Iversen, J. R., Patel, A. D., Nicodemus, B., & Emmorey, K. (2015). Synchronization to auditory and visual rhythms in hearing and deaf individuals. *Cognition*, 134, 232-244.
- Iversen, J. R., Repp, B. H., & Patel, A. D. (2009). Top-down control of rhythm perception modulates early auditory responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169(1), 58-73.
- Ivkovic, V., Fisher, S., & Paloski, W. H. (2016). Smartphone-based tactile cueing improves motor performance in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 22, 42-47.
- Ivry, R. B., & Keele, S. W. (1989). Timing functions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1(2), 136-152. <https://doi.org/10.1162/jocn.1989.1.2.136>
- Ivry, R. B., & Hazeltine, R. E. (1995). Perception and production of temporal intervals across a range of durations: evidence for a common timing mechanism. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 21(1), 3-18.
- Ivry, R. B., & Schlerf, J. E. (2008). Dedicated and intrinsic models of time perception. *Trends in cognitive sciences*, 12(7), 273-280.
- Ivry, R. B., & Spencer, R. M. (2004). The neural representation of time. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(2), 225-232.
- Ivry, R. B., Spencer, R. M., Zelaznik, H. N., & Diedrichsen, J. (2002). The cerebellum and event timing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 978(1), 302-317.
- Jacobs, J. V., Nutt, J. G., Carlson-Kuhta, P., Stephens, M., & Horak, F. B. (2009). Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Experimental Neurology*, 215(2), 334-341.
- Jadoul, Y., Ravignani, A., Thompson, B., Filippi, P., & de Boer, B. (2016). Seeking temporal predictability in speech: comparing statistical approaches on 18 world languages. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 586.
- Jahanshahi, M., Jones, C. R., Zijlmans, J., Katzenschlager, R., Lee, L., Quinn, N., ... & Lees, A. J. (2010). Dopaminergic modulation of striato-frontal connectivity during motor timing in Parkinson's disease. *Brain*, 133(3), 727-745. <https://doi.org/10.1093/brain/awq012>
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368-376.

- Johnson, K. A., Cunnington, R., Bradshaw, J. L., Phillips, J. G., Iansek, R., & Rogers, M. A. (1998). Bimanual co-ordination in Parkinson's disease. *Brain*, *121* (4), 743-753.
- Jones, C. R., Claassen, D. O., Yu, M., Spies, J. R., Malone, T., Dirnberger, G., ... & Kubovy, M. (2011). Modeling accuracy and variability of motor timing in treated and untreated Parkinson's disease and healthy controls. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *5*, 81.
- Jones, C. R. G., & Jahanshahi, M. (2009). The substantia nigra, the basal ganglia, dopamine and temporal processing. *Journal of Neural Transmission*, *73*, 161-171.
- Jones, C. R. G., & Jahanshahi, M. (2014). Contributions of the basal ganglia to temporal processing: Evidence from Parkinson's disease. *Timing & Time Perception*, *2*(1), 87-127.
- Jones, M. R., Moynihan, H., MacKenzie, N., & Puente, J. (2002). Temporal aspects of stimulus-driven attending in dynamic arrays. *Psychological Science*, *13*(4), 313-319.
- Jonides, J. (2004). How does practice makes perfect? *Nature neuroscience*, *7*(1), 10-11. 190
- Joundi, R. A., Brittain, J.-S., Green, A. L., Aziz, T. Z., & Jenkinson, N. (2012). High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus selectively decreases central variance of rhythmic finger tapping in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *50*(10), 2460-2466. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.06.017>
- Juste, F. S., & Andrade, C. R. F. de. (2017). Speech fluency profile on different tasks for individuals with Parkinson's disease. *CoDAS*, *29*(4), e20160130. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20172016130>
- Kacelnik, A., & Brunner, D. (2002). Timing and foraging: Gibbon's scalar expectancy theory and optimal patch exploitation. *Learning and Motivation*, *33*(1), 177-195.
- Kagerer, F. A., Wittmann, M., Szeglag, E., & Steinbüchel, N. V. (2002). Cortical involvement in temporal reproduction: evidence for differential roles of the hemispheres. *Neuropsychologia*, *40*(3), 357-366.
- Kaji, Y., & Hirata, K. (2011). Apathy and anhedonia in Parkinson's disease. *ISRN Neurology*, *2011* :219427.
- Karahan, A. Y., Tok, F., Taşkın, H., Küçüksaraç, S., Başaran, A., & Yildirim, P. (2015). Effects of Exergames on Balance, Functional Mobility, and Quality of Life of Geriatrics Versus Home Exercise Programme: Randomized Controlled Study. *Central European Journal of Public Health*, *23*(1), S14–S18.
- Karmarkar, U. R., & Buonomano, D. V. (2007). Timing in the absence of clocks: encoding time in neural network states. *Neuron*, *53*(3), 427-438.
- Kato, P. M. (2012). Evaluating efficacy and validating games for health. *Games for Health Journal*, *1*(1), 74-76.
- Keele, S. W., Pokorny, R. A., Corcos, D. M., & Ivry, R. (1985). Do perception and motor production share common timing mechanisms: A correlational analysis. *Acta Psychologica*, *60*(2-3), 173–191.

- Keele, S. W., Pokorny, R. A., Corcos, D. M., & Ivry, R. (1985). Do perception and motor production share common timing mechanisms: A correlational analysis. *Acta psychologica*, *60*(2), 173-191.
- Keenan, J. P., Thangaraj, V., Halpern, A. R., & Schlaug, G. (2001). Absolute pitch and planum temporale. *Neuroimage*, *14*(6), 1402-1408.
- Kelso, J. S. (1995). *Dynamic patterns: The self-organization of brain and behavior*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Kerr, G. K., Worringham, C. J., Cole, M. H., Lacherez, P. F., Wood, J. M., & Silburn, P. A. (2010). Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology*, *75*(2), 116-124.
- Keus, S. H., Bloem, B. R., Hendriks, E. J., Bredero-Cohen, A. B., Munneke, M., & Practice Recommendations Development Group. (2007). Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Movement Disorders*, *22*(4), 451-460.
- Kidd, G. R., Watson, C. S., & Gygi, B. (2007). Individual differences in auditory abilities. *Journal of the Acoustical Society of America*, *122*(1), 418-435.
- Kim, S. J., Kwak, E. E., Park, E. S., Lee, D. S., Kim, K. J., Song, J. E., & Cho, S. R. (2011). Changes in gait patterns with rhythmic auditory stimulation in adults with cerebral palsy. *NeuroRehabilitation*, *29*(3), 233-241.
- Kirschner, S., & Tomasello, M. (2009). Joint drumming: social context facilitates synchronization in preschool children. *Journal of Experimental Child Psychology*, *102*(3), 299-314.
- Konczak, J., Ackermann, H., Hertrich, I., Spieker, S., & Dichgans, J. (1997). Control of repetitive lip and finger movements in Parkinson's disease: influence of external timing signals and simultaneous execution on motor performance. *Movement Disorders*, *12*(5), 665-676. <https://doi.org/10.1002/mds.870120507>
- Kornysheva, K., & Schubotz, R. I. (2011). Impairment of auditory-motor timing and compensatory reorganization after ventral premotor cortex stimulation. *PLoS One*, *6*(6), e21421.
- Kotz, S. A., Brown, R. M., & Schwartz, M. (2016). Cortico-striatal circuits and the timing of action and perception. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *8*, 42-45.
- Kotz, S. A., & Gunter, T. C. (2015). Can rhythmic auditory cuing remediate language-related deficits in Parkinson's disease? *Annals of the New York Academy Sciences*, *1337*, 62-68.
- Kotz, S. A., & Schwartz, M. (2010). Cortical speech processing unplugged: a timely subcortico-cortical framework. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(9), 392-9.
- Kotz, S. A., & Schwartz, M. (2011). Differential input of the supplementary motor area to a dedicated temporal processing network: functional and clinical implications. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *5*, 86.

- Kotz, S. A. & Schwartz, M. (2016). Motor-timing and sequencing in speech production: a general purpose framework. In G.S. Hickok, & S.L. Small (Eds.), *Neurobiology of Language* (p. 717-724). New York, NY: Elsevier Press.
- Kotz, S. A., & Schmidt-Kassow, M. (2015). Basal ganglia contribution to rule expectancy and temporal predictability in speech. *Cortex*, 68, 48-60.
- Kraus, N., & Chandrasekaran, B. (2010). Music training for the development of auditory skills. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(8), 599.
- Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. V. (2011). Executive functions in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 26(13), 2305–2315.
- Kuo, C., & Tjaden, K. (2016). Acoustic variation during passage reading for speakers with dysarthria and healthy controls. *Journal of Communication Disorders*, 62, 30-44. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2016.05.003>
- Lametti, D. R., Krol, S. A., Shiller, D. M., & Ostry, D. J. (2014). Brief periods of auditory perceptual training can determine the sensory targets of speech motor learning. *Psychological science*, 25(7), 1325-1336.
- Lametti, D. R., Rochet-Capellan, A., Neufeld, E., Shiller, D. M., & Ostry, D. J. (2014). Plasticity in the human speech motor system drives changes in speech perception. *Journal of Neuroscience*, 34(31), 10339-10346.
- Lange, K. (2010). Can a regular context induce temporal orienting to a target sound? *International Journal of Psychophysiology*, 78(3), 231-238.
- Lange, B., Flynn, S., & Rizzo, A. (2009). Initial usability assessment of off-the-shelf video game consoles for clinical game-based motor rehabilitation. *Physical Therapy Reviews*, 14(5), 355–363.
- Large, E. W., & Jones, M. R. (1999). The dynamics of attending: How people track time-varying events. *Psychological review*, 106(1), 119-159.
- Large, E. W., & Palmer, C. (2002). Perceiving temporal regularity in music. *Cognitive science*, 26(1), 1-37.
- Large, E. W., & Snyder, J. S. (2009). Pulse and meter as neural resonance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169(1), 46-57.
- Lartillot, O., and Toiviainen, P. (2007). A Matlab toolbox for musical feature extraction from audio. *The 10th Conference on Digital Audio Effects*, Bordeaux, France.
- Lartillot, O., Toiviainen, P., & Eerola, T. (2008). *A matlab toolbox for music information retrieval*. In: C. Preisach, H. Burkhardt, L. Schmidt-Thieme, R. Decker (Eds.), *Data analysis, machine learning and applications* (p. 261-268). Berlin, Germany: Springer.
- de Lau, L.M., Breteler, M.M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 5(525–35).

- Launay, J., Grube, M., Stewart, L., 2014. Dysrhythmia: a specific congenital rhythm perception deficit. *Frontiers in Psychology*, 5, 18.
- Lee, D. N. (1976). A theory of visual control of braking based on information about time-to-collision. *Perception*, 5(4), 437-459.
- Lejeune, H., & Wearden, J. H. (2006). Scalar properties in animal timing: Conformity and violations. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 59(11), 1875-1908.
- Leman, M. (2010). *Music, Gesture, and the Formation of Embodied Meaning*. In: R. Godoy & M. Leman (Eds.), *Musical Gestures, Sound, Movement, and Meaning* (p. 126-153). New York, NY: Routledge.
- Lemoine, L. (2007). *Implication des processus de timing événementiels et émergents dans la gestion des aspects temporels du mouvement*. Thèse de doctorat, Montpellier, France: Université de Montpellier.
- Lerdahl, F., & Jackendoff, R. (1983). An overview of hierarchical structure in music. *Music Perception*, 1(2), 229-252.
- Levitt, H. (1971). Transformed up-down methods in psychoacoustics. *Journal of the Acoustical Society of America*, 49(2B), 467.
- Lewis, S. J., & Barker, R. A. (2009). A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(5), 333-338.
- Lewis, S. J. G., Cools, R., Robbins, T. W., Dove, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(6), 645-654.
- Letanneux, A., Danna, J., Velay, J. L., Viallet, F., & Pinto, S. (2014). From micrographia to Parkinson's disease dysgraphia. *Movement Disorders*, 29(12), 1467-1475.
- Lewis, G. N., Byblow, W. D., & Walt, S. E. (2000). Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic, visual cues. *Brain*, 123(10), 2077-2090.
- Lieberman, P., Kako, E., Friedman, J., Tajchman, G., Feldman, L. S., & Jiminez, E. B. (1992). Speech production, syntax comprehension, and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Brain and language*, 43(2), 169-189.
- Lill, C. M. (2016). Genetics of Parkinson's disease. *Molecular and Cellular Probes*, 30(6), 386-396.
- Lim, I., Van Wegen, E., de Goede, C., Deutekom, M., Nieuwboer, A., Willems, A., Jones, D., Rochester, L., & Kwakkel, G. (2005). Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clinical Rehabilitation*, 19(7), 695-713.
- Liu, B., Chen, H., Fang, F., Tillander, A., & Wirdefeldt, K. (2016). Early-life factors and risk of Parkinson's disease: A register-based cohort study. *PloS One*, 11(4), e0152841.



- Logigian, E., Hefter, H., Reiners, K., & Freund, H. J. (1991). Does tremor pace repetitive voluntary motor behavior in Parkinson's disease? *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 30(2), 172-179.
- London, J., 2012. *Hearing in time: psychological aspects of musical meter*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Loui, P., Guenther, F. H., Mathys, C., & Schlaug, G. (2008). Action-perception mismatch in tone-deafness. *Current Biology*, 18(8), R331-332.
- Lowit, A., Marchetti, A., Corson, S., & Kuschmann, A. (2018). Rhythmic performance in hypokinetic dysarthria: Relationship between reading, spontaneous speech and diadochokinetic tasks. *Journal of Communication Disorders*, 72, 26.
- Lowry, K. A., Smiley-Oyen, A. L., Carrel, A. J., & Kerr, J. P. (2009). Walking stability using harmonic ratios in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(2), 261-267. <https://doi.org/10.1002/mds.22352>
- Ludlow, C. L., Connor, N. P., & Bassich, C. J. (1987). Speech timing in Parkinson's and Huntington's disease. *Brain and language*, 32(2), 195-214.
- Luft, A. R., McCombe-Waller, S., Whittall, J., Forrester, L. W., Macko, R., Sorkin, J. D., ... & Hanley, D. F. (2004). Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 292(15), 1853-1861.
- Lumsden, J., Edwards, E. A., Lawrence, N. S., Coyle, D., & Munafò, M. R. (2016). Gamification of cognitive assessment and cognitive training: a systematic review of applications and efficacy. *JMIR Serious Games*, 4(2), e11.
- Ma, J. K. Y., Schneider, C. B., Hoffmann, R., & Storch, A. (2015). Speech prosody across stimulus types for individuals with Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 5(2), 291-299.
- Macleod, A. D., Taylor, K. S. M., & Counsell, C. E. (2014). Mortality in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 29(13), 1615-1622.
- Martínez-Sánchez, F., Meilán, J. J. G., Carro, J., Gómez Íñiguez, C., Millian-Morell, L., Pujante Valverde, I. M., ... & López, D. E. (2016). Speech rate in Parkinson's disease: A controlled study. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 31(7), 466-472. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.12.002>
- McIntosh, G. C., Brown, S. H., Rice, R. R., & Thaut, M. H. (1997). Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 62(1), 22-26.
- Madison, G., Forsman, L., Blom, Ö., Karabanov, A., & Ullén, F. (2009). Correlations between intelligence and components of serial timing variability. *Intelligence*, 37(1), 68-75.

- Maetzler, W., Ellerbrock, M., Heger, T., Sass, C., Berg, D., & Reilmann, R. (2015). Digitomotography in Parkinson's disease: a cross-sectional and longitudinal study. *PLoS One*, *10*(4), e0123914. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123914>
- Mainka, S., & Mallien, G. (2014). *Rhythmic speech cueing (RSC)*. In: M. H. Thaut & V. Hoemberg (Eds.), *Handbook of neurologic music therapy* (p. 150-160). Oxford, UK: Oxford University Press.
- Marsden, C. D. (1994). Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *57*(6), 672–681.
- Malapani, C., & Fairhurst, S. (2002). Scalar timing in animals and humans. *Learning and Motivation*, *33*(1), 156-176.
- Malapani, C., Rakitin, B., Levy, R., Meck, W. H., Deweer, B., Dubois, B., & Gibbon, J. (1998). Coupled temporal memories in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*(3), 316-331.
- Matell, M. S., & Meck, W. H. (2000). Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. *Bioessays*, *22*(1), 94-103.
- Matell, M. S., Meck, W. H., & Lustig, C. (2005). Not “just” a coincidence: Frontal-striatal interactions in working memory and interval timing. *Memory*, *13*(3-4), 441-448.
- Mates, J. (1994). A model of synchronization of motor acts to a stimulus sequence. *Biological cybernetics*, *70*(5), 463-473.
- Mathias, B., Lidji, P., Honing, H., Palmer, C., & Peretz, I. (2016). Electrical brain responses to musical beat in two cases of beat deafness. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 40.
- Matthews, T. E., Thibodeau, J. N., Gunther, B. P., & Penhune, V. B. (2016). The impact of instrument-specific musical training on rhythm perception and production. *Frontiers in psychology*, *7*, 69.
- Matthews, W. J., & Meck, W. H. (2016). Temporal cognition: Connecting subjective time to perception, attention, and memory. *Psychological bulletin*, *142*(8), 865.
- Mardia, K. V., & Jupp, P. E. (1999). *Directional Statistics*. New York, NY: Wiley.
- McAuley, J. D., & Jones, M. R. (2003). Modeling effects of rhythmic context on perceived duration: a comparison of interval and entrainment approaches to short-interval timing. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *29*(6), 1102
- McAuley, J. D., Jones, M. R., Holub, S., Johnston, H. M., & Miller, N. S. (2006). The time of our lives: life span development of timing and event tracking. *Journal of Experimental Psychology: General*, *135*(3), 348-367.
- McDermott, J., & Hauser, M. (2005). The origins of music: Innateness, uniqueness, and evolution. *Music Perception*, *23*(1), 29-59

- MacKinnon, C. D. (2018). Sensorimotor anatomy of gait, balance, and falls. *Handbook of Clinical Neurology*, 159 (3-26). New-York, NY: Elsevier Press.
- Meck, W. H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Cognitive Brain Research*, 3(3), 227-242.
- Mendes, F. A. D., Pompeu, J. E., Lobo, A. M., da Silva, K. G., de Paula Oliveira, T., Zomignani, A. P., & Piemonte, M. E. P. (2012). Motor learning, retention and transfer after virtual-reality-based training in Parkinson's disease—effect of motor and cognitive demands of games: a longitudinal, controlled clinical study. *Physiotherapy*, 98(3), 217-223.
- Merchant, H., & de Lafuente, V. (2014). *Neurobiology of interval timing*. New York, NY: Springer.
- Merchant, H., Harrington, D. L., & Meck, W. H. (2013). Neural basis of the perception and estimation of time. *Annual Review of Neuroscience*, 36, 313-336.
- Merchant, H., & Honing, H. (2014). Are non-human primates capable of rhythmic entrainment? Evidence for the gradual audiomotor evolution hypothesis. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 274. 193
- Merchant, H., Luciana, M., Hooper, C., Majestic, S., & Tuite, P. (2008). Interval timing and Parkinson's disease: heterogeneity in temporal performance. *Experimental Brain Research*, 184(2), 233-248.
- Merchant, H., Zarco, W., Bartolo, R., & Prado, L. (2008). The context of temporal processing is represented in the multidimensional relationships between timing tasks. *PLoS One*, 3(9), e3169.
- Micheyl, C., Delhommeau, K., Perrot, X., & Oxenham, A. J. (2006). Influence of musical and psychoacoustical training on pitch discrimination. *Hearing Research*, 219(1), 36-47.
- Miller, N. S., Kwak, Y., Bohnen, N. I., Müller, M. L. T. M., Dayalu, P., & Seidler, R. D. (2013). The pattern of striatal dopaminergic denervation explains sensorimotor synchronization accuracy in Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research*, 257, 100-110. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.09.032>
- Miller, R. A., Thaut, M. H., McIntosh, G. C., & Rice, R. R. (1996). Components of EMG symmetry and variability in parkinsonian and healthy elderly gait. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 101(1), 1-7.
- Mithen, S. (2005). *The singing Neanderthals: the origins of music, language, mind and body*. London, UK: Weidenfeld & Necholson.
- Morris, R., Lord, S., Bunce, J., Burn, D., & Rochester, L. (2016). Gait and cognition: mapping the global and discrete relationships in ageing and neurodegenerative disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 64, 326-345.



- Moumdjian, L., Sarkamo, T., Leone, C., Leman, M., & Feys, P. (2017). Effectiveness of music-based interventions on motricity or cognitive functioning in neurological populations: a systematic review. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 53(3), 466-482.
- Moreau, C., Cantiniaux, S., Delval, A., Defebvre, L., & Azulay, J. P. (2010). Gait disorders in Parkinson's disease: and pathophysiological approaches. *Revue neurologique*, 166(2), 158-167.
- Moreau, C., Ozsancak, C., Blatt, J. L., Derambure, P., Destee, A., & Defebvre, L. (2007). Oral festination in Parkinson's disease: biomechanical analysis and correlation with festination and freezing of gait. *Movement Disorders*, 22(10), 1503-1506.
- Moreno, S., Bialystok, E., Barac, R., Schellenberg, E. G., Cepeda, N. J., & Chau, T. (2011). Short-term music training enhances verbal intelligence and executive function. *Psychological science*, 22(11), 1425-1433.
- Morillon, B., Hackett, T. A., Kajikawa, Y., & Schroeder, C. E. (2015). Predictive motor control of sensory dynamics in auditory active sensing. *Current opinion in neurobiology*, 31, 230-238.
- Morin-Moncet, O., Therrien-Blanchet, J. M., Ferland, M. C., Théoret, H., & West, G. L. (2016). Action video game playing is reflected in enhanced visuomotor performance and increased corticospinal excitability. *PloS one*, 11(12), e0169013.
- Morris, M. E., Huxham, F., McGinley, J., Dodd, K., & Iansek, R. (2001). The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clinical biomechanics*, 16(6), 459-470.
- Morris, M. E., Iansek, R., Matyas, T. A., & Summers, J. J. (1996). Stride length regulation in Parkinson's disease: normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain*, 119(2), 551-568.
- Moussard, A., Bermudez, P., Alain, C., Tays, W., & Moreno, S. (2016). Life-long music practice and executive control in older adults: An event-related potential study. *Brain research*, 1642, 146-153.
- Müllensiefen, D., Gingras, B., Musil, J., & Stewart, L. (2014). The musicality of non-musicians: an index for assessing musical sophistication in the general population. *PLoS One*, 9(2), e89642.
- Nakamura, R., Nagasaki, H., & Narabayashi, H. (1978). Disturbances of rhythm formation in patients with Parkinson's disease: part I. Characteristics of tapping response to the periodic signals. *Perceptual and motor skills*, 46(1), 63-75.
- Nettl, B. (2000). *An ethnomusicologist contemplates universals in musical sound and musical culture*. In: N. L. Wallin, B. Merker, & S. Brown (Eds.), *The origins of music* (p. 463-472). Cambridge, MA: MIT Press.
- Nieuwboer, A., & Giladi, N. (2013). Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon. *Movement Disorders*, 28(11), 1509-1519.

- Nieuwboer, A., Kwakkel, G., Rochester, L., Jones, D., van Wegen, E., Willems, A. M., ... & Lim, I. (2007). Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(2), 134-140.
- Nieuwboer, A., Verduyck, S., Feys, P., Levin, O., Spildooren, J., & Swinnen, S. (2009). Upper limb movement interruptions are correlated to freezing of gait in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, *29*(7), 1422-1430.
- Nobre, A., Correa, A., & Coull, J. (2007). The hazards of time. *Current Opinion in Neurobiology*, *17*(4), 465-470.
- Nobre, K., & Coull, J. T. (2010). *Attention and time*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Nombela, C., Hughes, L. E., Owen, A. M., & Grahn, J. A. (2013). Into the groove: can rhythm influence Parkinson's disease?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(10), 2564-2570.
- Noreika, V., Falter, C. M., & Rubia, K. (2013). Timing deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, *51*(2), 235-266.
- Norton, A., Winner, E., Cronin, K., Overy, K., Lee, D. J., & Schlaug, G. (2005). Are there pre-existing neural, cognitive, or motoric markers for musical ability? *Brain and cognition*, *59*(2), 124-134.
- Norton, A., Zipse, L., Marchina, S., & Schlaug, G. (2009). Melodic Intonation Therapy: Shared Insights on How it is Done and Why it Might Help. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1169*(1), 431-436.
- Nozaradan, S., Peretz, I., Missal, M., & Mouraux, A. (2011). Tagging the neuronal entrainment to beat and meter. *Journal of Neuroscience*, *31*(28), 10234-10240.
- Nozaradan, S., Peretz, I., & Mouraux, A. (2012). Selective neuronal entrainment to the beat and meter embedded in a musical rhythm. *Journal of Neuroscience*, *32*(49), 17572-17581.
- O'Boyle, D. J., Freeman, J. S., & Cody, F. W. (1996). The accuracy and precision of timing of self-paced, repetitive movements in subjects with Parkinson's disease. *Brain*, *119* (1), 51-70.
- del Olmo, M. F., & Cudeiro, J. (2005). Temporal variability of gait in Parkinson disease: Effectsof a rehabilitation programme based on rhythmic sound cues. *Parkinsonism & Related Disorders*, *11*(1), 25-33.
- del Olmo, M. F., Arias, P., Furio, M. C., Pozo, M. A., & Cudeiro, J. (2006). Evaluation of the effect of training using auditory stimulation on rhythmic movement in Parkinsonian patients—a combined motor and [18 F]-FDG PET study. *Parkinsonism & related disorders*, *12*(3), 155-164.
- Omigie, D., Pearce, M. T., & Stewart, L. (2012). Tracking of pitch probabilities in congenital amusia. *Neuropsychologia*, *50*(7), 1483-93.

- Ortiz, N., Parsons, A., Whelan, R., Brennan, K., Agan, M. L., O'Connell, R., ... & Garavan, H. (2015). Decreased frontal, striatal and cerebellar activation in adults with ADHD during an adaptive delay discounting task. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 75(3), 326-338.
- Ota, L., Uchitomi, H., Ogawa, K., Orimo, S., & Miyake, Y. (2014). Relationship between neural rhythm generation disorders and physical disabilities in Parkinson's disease patients' walking. *PloS One*, 9(11), e112952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112952>
- Owen, A. M., Hampshire, A., Grahn, J. A., Stenton, R., Dajani, S., Burns, A. S., Howard, R.J., & Ballard, C. G. (2010). Putting brain training to the test. *Nature*, 465(7299), 775-778.
- Pallesen, K. J., Brattico, E., Bailey, C. J., Korvenoja, A., Koivisto, J., Gjedde, A., & Carlson, S. (2010). Cognitive control in auditory working memory is enhanced in musicians. *PloS one*, 5(6), e11120.
- Palmer, C., Lidji, P., & Peretz, I. (2014). Losing the beat: deficits in temporal coordination. *Philos. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1658), 20130405.
- Parbery-Clark, A., Skoe, E., Lam, C., & Kraus, N. (2009). Musician enhancement for speech-in-noise. *Ear and hearing*, 30(6), 653-661.
- Parbery-Clark, A., Skoe, E., & Kraus, N. (2009). Musical experience limits the degradative effects of background noise on the neural processing of sound. *Journal of Neuroscience*, 29(45), 14100-14107.
- Parkinson, J. (1817). *An essay on the shaking palsy*. London, UK: Sherwood, Neely and Jones.
- Pastor, M. A., Artieda, J., Jahanshahi, M., & Obeso, J. A. (1992). Time estimation and reproduction is abnormal in Parkinson's disease. *Brain*, 115(1), 211-225.
- Pastor, M. A., Jahanshahi, M., Artieda, J., & Obeso, J. A. (1992). Performance of repetitive wrist movements in Parkinson's disease. *Brain*, 115(3), 875-891.
- Patel, A. D. (2010). *Music, language, and the brain*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Patel, A. D. (2014). The evolutionary biology of musical rhythm: was Darwin wrong?. *PLoS Biology*, 12(3), e1001821.
- Patel, A. D., Iversen, J. R., Chen, Y., & Repp, B. H. (2005). The influence of metricality and modality on synchronization with a beat. *Experimental Brain Research*, 163(2), 226-238.
- Patel, A. D., Iversen, J. R., Bregman, M. R., & Schulz, I. (2009). Experimental evidence for synchronization to a musical beat in a nonhuman animal. *Current biology*, 19(10), 827-830.
- Paquette, S., Fujii, S., Li, H. C., & Schlaug, G. (2017). The cerebellum's contribution to beat interval discrimination. *NeuroImage*, 163, 177-182.
- Pecenka, N., & Keller, P. E. (2011). The role of temporal prediction abilities in interpersonal sensorimotor synchronization. *Experimental Brain Research*, 211(3-4), 505-515.

- Penney, T. B., Gibbon, J., & Meck, W. H. (2000). Differential effects of auditory and visual signals on clock speed and temporal memory. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 26(6), 1770-1787.
- Peretz, I., Brattico, E., Järvenpää, M., & Tervaniemi, M. (2009). The amusic brain: In tune, out of key, and unaware. *Brain*, 132(5), 1277–1286.
- Peretz, I., Champod, A. S., & Hyde, K. (2003). Varieties of musical disorders. The Montreal Battery of Evaluation of Amusia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 999, 58–75.
- Peretz, I., & Hyde, K. L. (2003). What is specific to music processing? Insights from congenital amusia. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(8), 362–367.
- Petter, E. A., & Merchant, H. (2016). Temporal processing by intrinsic neural network dynamics. *Timing & Time Perception*, 4(4), 399-410.
- Pfordresher, P. Q., & Brown, S. (2007). Poor-pitch singing in the absence of "tone deafness". *Music Perception*, 25(2), 95-115.
- Pfordresher, P. Q., & Mantell, J. T. (2014). Singing with yourself: evidence for an inverse modeling account of poor-pitch singing. *Cognitive psychology*, 70, 31-57.
- Phillips-Silver, J., Aktipis, C. A., & Bryant, G. A. (2010). The ecology of entrainment: Foundations of coordinated rhythmic movement. *Music Perception*, 28(1), 3-14.
- Phillips-Silver, J., Toiviainen, P., Gosselin, N., Piché, O., Nozaradan, S., Palmer, C., & Peretz, I. (2011). Born to dance but beat deaf: a new form of congenital amusia. *Neuropsychologia*, 49(5), 961-969.
- Perrochon, A., Borel, B., Istrate, D., Compagnat, M., & Daviet, J. C. (2019). Exercise-based games interventions at home in individuals with a neurological disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* (in press).
- Phillips-Silver, J., & Trainor, L. J. (2005). Feeling the beat: movement influences infant rhythm perception. *Science*, 308(5727), 1430.
- Pilon, M. A., McIntosh, K. W., & Thaut, M. H. (1998). Auditory vs visual speech timing cues as external rate control to enhance verbal intelligibility in mixed spastic ataxic dysarthric speakers: a pilot study. *Brain Injury*, 12(9), 793-803.
- Pinker, S. (1997). *How the mind works*. New York, NY: W. W. Norton & Company.
- Pinto, S., Gentil, M., Krack, P., Sauleau, P., Fraix, V., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2005). Changes induced by levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech. *Movement Disorders*, 20(11), 1507–1515.
- Pinto, S., Ghio, A., Teston, B., & Viallet, F. (2010). Dysarthria across Parkinson's disease progression. Natural history of its components: Dysphonia, dysprosody and dysarthria. *Revue Neurologique*, 166(10), 800-810.

- Pinto, S., Mancini, L., Jahanshahi, M., Thornton, J. S., Tripoliti, E., Yousry, T. A., & Limousin, P. (2011). Functional magnetic resonance imaging exploration of combined hand and speech movements in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(12), 2212-2219.
- Pinto, S., Ozsancak, C., Tripoliti, E., Thobois, S., Limousin-Dowsey, P., & Auzou, P. (2004). Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 3(9), 547-556.
- Pinto, S., & Rolland-Monnoury, V. (2016). *Troubles moteurs de la parole : apraxie de la parole et dysarthries*. In : Pinto & Sato (Eds.), *Traité de neurolinguistique* (p. 278-294). Louvain-la-Neuve, Belgique: De Boeck.
- Pinto, S., Thobois, S., Costes, N., Le Bars, D., Benabid, A. L., Broussolle, E., ... & Gentil, M. (2004). Subthalamic nucleus stimulation and dysarthria in Parkinson's disease: a PET study. *Brain*, 127(3), 602-615.
- Piras, F., & Coull, J. T. (2011). Implicit, predictive timing draws upon the same scalar representation of time as explicit timing. *PloS One*, 6(3), e18203.
- Playford, E. D., Jenkins, I. H., Passingham, R. E., Nutt, J., Frackowiak, R. S. J., & Brooks, D. J. (1992). Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 32(2), 151-161.
- Plotnik, M., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2008). Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 27(8), 1999-2006.
- Pohl, P., Dizdar, N., & Hallert, E. (2013). The Ronnie Gardiner Rhythm and Music Method—a feasibility study in Parkinson's disease. *Disability and rehabilitation*, 35(26), 2197-2204.
- Polanczyk, G., & Rohde, L. A. (2007). Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Current opinion in psychiatry*, 20(4), 386-392.
- Pompeu, J. E., dos Santos Mendes, F. A., da Silva, K. G., Lobo, A. M., de Paula Oliveira, T., Zomignani, A. P., & Piemonte, M. E. P. (2012). Effect of Nintendo Wii™-based motor and cognitive training on activities of daily living in patients with Parkinson's disease: A randomised clinical trial. *Physiotherapy*, 98(3), 196-204.
- Ponsen, M. M., Daffertshofer, A., van den Heuvel, E., Wolters, E. C., Beek, P. J., & Berendse, H. W. (2006). Bimanual coordination dysfunction in early, untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 12(4), 246-252.
- Pont-Sunyer, C., Hotter, A., Gaig, C., Seppi, K., Compta, Y., Katzenschlager, R., ... & Tolosa, E. (2015). The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PD Study). *Movement Disorders*, 30(2), 229-237.
- Pope, P. A., Praamstra, P., & Wing, A. M. (2006). Force and time control in the production of rhythmic movement sequences in Parkinson's disease. *The European Journal of Neuroscience*, 23(6), 1643-1650. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04677.x>



- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., et al. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591-1601.
- Povel, D. J., & Essens, P. (1985). Perception of temporal patterns. *Music Perception*, 2(4), 411-440.
- Prassas, S., Thaut, M., McIntosh, G., & Rice, R. (1997). Effect of auditory rhythmic cuing on gait kinematic parameters of stroke patients. *Gait & Posture*, 6(3), 218-223.
- Prinz, W. (1997). Perception and action planning. *European journal of cognitive psychology*, 9(2), 129-154.
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. D. L. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and metaanalysis. *Movement Disorders*, 29(13), 1583–1590.
- Pressing, J. (1999). The referential dynamics of cognition and action. *Psychological Review*, 106(4), 714.
- Provasi, J., Doyère, V., Zélanti, P. S., Kieffer, V., Perdry, H., El MAioui, N., Brown, B. L., Dellatolas, G., Grill, J., & Droit-Volet, S. (2014). Disrupted sensorimotor synchronization, but intact rhythm discrimination, in children treated for a cerebellar medulloblastoma. *Research in Developmental Disabilities*, 35(9), 2053–2068.
- Przybylski, L., Bedoin, N., Krifi-Papoz, S., Herbillon, V., Roch, D., Léculier, L., Kotz, S.A., & Tillmann, B. (2013). Rhythmic auditory stimulation influences syntactic processing in children with developmental language disorders. *Neuropsychology*, 27(1), 121-131.
- Puyjarinet, F., Bégel, V., Gény, C., Driss, V., Cuartero, M.-C., Cochen De Cock, V., Pinto, S., & Dalla Bella, S. (in preparation). Rhythmic training with a serious game lowers orofacial, manual, and gait variability in Parkinson's disease.
- Puyjarinet, F., Bégel, V., Gény, C., Driss, V., Cuartero, M.-C., Kotz, S., Pinto, S., & Dalla Bella, S. (2019). Heightened orofacial, manual, and gait variability in Parkinson's disease results from a general rhythmic impairment. *npj Parkinson's Disease* (in press).
- Puyjarinet, F., Jeannin-Fuzier, A., Blain, C., Fournier, C., Metivier, M. (under review). Psychomotricité et Trouble du Déficit de l'Attention/Hyperactivité: évaluation d'un programme de rééducation basé sur des mises en situation rythmiques. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*.
- Puyjarinet, F., Bégel, V., Lopez, R., Dellacherie, D., & Dalla Bella, S. (2017). Children and adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder cannot move to the beat. *Scientific Reports*, 7, 11550.
- Ramig, L. O., Sapir, S., Fox, C., & Countryman, S. (2001). Changes in vocal loudness following intensive voice treatment (LSVT) in individuals with Parkinson's disease: A comparison with untreated patients and normal age-matched controls. *Movement Disorders*, 16(1), 79-83.
- Rammsayer, T. H. (1993). On dopaminergic modulation of temporal information processing. *Biological psychology*, 36(3), 209-222.

- Rammsayer, T., & Classen, W. (1997). Impaired temporal discrimination in Parkinson's disease: temporal processing of brief durations as an indicator of degeneration of dopaminergic neurons in the basal ganglia. *International Journal of Neuroscience*, 91(1-2), 45-55.
- Reber, A. S. (1989). Implicit learning and tacit knowledge. *Journal of Experimental Psychology: General*, 118(3), 219.
- Rego, P., Moreira, P., & Reis, L. (2010). Serious games for rehabilitation: A survey and classification towards a taxonomy. *5th Iberian Conference on Information Systems and Technologies (CISTI)* (Santiago de Compostela), 1-6. 196.
- Rektorova, I., Barrett, J., Mikl, M., Rektor, I., & Paus, T. (2007). Functional abnormalities in the primary orofacial sensorimotor cortex during speech in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(14), 2043-2051.
- Rektorova, I., Mikl, M., Barrett, J., Marecek, R., Rektor, I., & Paus, T. (2012). Functional neuroanatomy of vocalization in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 313(1-2), 7-12.
- Ren, P., Zhao, W., Zhao, Z., Bringas-Vega, M. L., Valdes-Sosa, P. A., & Kendrick, K. M. (2016). Analysis of Gait Rhythm Fluctuations for Neurodegenerative Diseases by Phase Synchronization and Conditional Entropy. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 24(2), 291-299. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2015.2477325>
- Repp, B. H. (2001). Processes underlying adaptation to tempo changes in sensorimotor synchronization. *Human Movement Science*, 20(3), 277-312.
- Repp, B. H. (2005). Sensorimotor synchronization: a review of the tapping literature. *Psychonomic Bulletin & Review*, 12(6), 969-92.
- Repp, B. H. (2006). Musical synchronization. In: E. Altenmüller, M. Wiesendanger, & J. Kesselring (Eds.), *Music, motor control, and the brain* (p.55-76). Oxford, UK: Oxford University Press.
- Repp, B. H. (2010). Sensorimotor synchronization and perception of timing: Effects of music training and task experience. *Human Movement Science*, 29(2), 200-213.
- Repp, B. H., & Keller, P. E. (2004). Adaptation to tempo changes in sensorimotor synchronization: effects of intention, attention, and awareness. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 57(3), 499-521.
- Repp, B. H., & Keller, P. E. (2008). Sensorimotor synchronization with adaptively timed sequences. *Human Movement Science*, 27(3), 423-456.
- Repp, B. H., & Penel, A. (2004). Rhythmic movement is attracted more strongly to auditory than to visual rhythms. *Psychological research*, 68(4), 252-270.
- Repp, B. H., & Su, Y.-H. (2013). Sensorimotor synchronization: a review of recent research (2006-2012). *Psychonomic Bulletin & Review*, 20(3), 403-52.

- Richter, J., & Ostovar, R. (2016). “It Don’t Mean a Thing if It Ain’t Got that Swing”—an Alternative Concept for Understanding the Evolution of Dance and Music in Human Beings. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*, 485.
- de Rijk, M. C., Launer, L. J., Berger, K., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Baldereschi, M., Fratiglioni, L., Lobo, A., Martinez-Lage, J., Trenkwalder, C., & Hofman, A. (2000). Prevalence of Parkinson’s disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, *54*(11 Suppl 5), 21-23.
- Ripollés, P., Rojo, N., Grau-Sánchez, J., Amengual, J. L., Càmarà, E., Marco-Pallarés, J., ... & Garrido, C. (2016). Music supported therapy promotes motor plasticity in individuals with chronic stroke. *Brain imaging and behavior*, *10*(4), 1289-1307.
- Rochester, L., Rafferty, D., Dotchin, C., Msuya, O., Minde, V., & Walker, R. W. (2010). The effect of cueing therapy on single and dual-task gait in a drug naïve population of people with Parkinson's disease in northern Tanzania. *Movement Disorders*, *25*(7), 906-911.
- Rosen, S. (1992). Temporal information in speech: acoustic, auditory and linguistic aspects. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B* *336*, 367–373.
- Rubinstein, T. C., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2002). The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *17*(6), 1148-1160.
- Rusz, J., Cmejla, R., Ruzickova, H., & Ruzicka, E. (2011). Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson’s disease. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *129*(1), 350-367. <https://doi.org/10.1121/1.3514381>
- Sabatini, U., Boulanouar, K., Fabre, N., Martin, F., Carel, C., Colonnese, C., ... & Rascol, O. (2000). Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain*, *123*(2), 394-403.
- Samuel, M., Ceballos-Baumann, A. O., Blin, J., Uema, T., Boecker, H., Passingham, R. E., & Brooks, D. J. (1997). Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain*, *120*(6), 963-976.
- Santangelo, G., Vitale, C., Trojano, L., Longo, K., Cozzolino, A., Grossi, D., & Barone, P. (2009). Relationship between depression and cognitive dysfunctions in Parkinson’s disease without dementia. *Journal of Neurology*, *256*(4), 632–638.
- Saposnik, G., Teasell, R., Mamdani, M., Hall, J., McIlroy, W., Cheung, D., Thorpe, K.E., Cohen, L.G., Bayley, M. (2010). Effectiveness of virtual reality using wii gaming technology in stroke rehabilitation: A pilot randomized clinical trial and proof of principle. *Stroke*, *41*(7), 1477–1484.
- Sanabria, D., Capizzi, M., & Correa, A. (2011). Rhythms that speed you up. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, *37*(1), 236–44.



- Sanabria, D., & Correa, Á. (2013). Electrophysiological evidence of temporal preparation driven by rhythms in audition. *Biological Psychology*, *92*(2), 98–105.
- Schachner, A., Brady, T. F., Pepperberg, I. M., & Hauser, M. D. (2009). Spontaneous motor entrainment to music in multiple vocal mimicking species. *Current Biology*, *19*(10), 831-836.
- Schacter, D. L., & Graf, P. (1986). Effects of elaborative processing on implicit and explicit memory for new associations. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *12*(3), 432–444.
- Schellenberg, E. G. (2011). Music lessons, emotional intelligence, and IQ. *Music Perception*, *29*(2), 185-194.
- Schirmer, A., Meck, W. H., & Penney, T. B. (2016). The socio-temporal brain: Connecting people in time. *Trends in Cognitive Sciences*, *20*(10), 760-772.
- Schlaug, G. (2001). The brain of musicians. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *930*(1), 281-299.
- Schlaug, G., Jäncke, L., Huang, Y., Staiger, J. F., & Steinmetz, H. (1995). Increased corpus callosum size in musicians. *Neuropsychologia*, *33*(8), 1047-1055. 197
- Schmitz-Hübsch, T., Eckert, O., Schlegel, U., Klockgether, T., & Skodda, S. (2012). Instability of syllable repetition in patients with spinocerebellar ataxia and Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *27*(2), 316-319. <https://doi.org/10.1002/mds.24030>
- Schön, D., & Tillmann, B. (2015). Short-and long-term rhythmic interventions: perspectives for language rehabilitation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1337*(1), 32-39.
- Schöner, G., & Kelso, J. A. S. (1988). A synergetic theory of environmentally-specified and learned patterns of movement coordination. *Biological cybernetics*, *58*(2), 71-80.
- Schroeder, S. R., Marian, V., Shook, A., & Bartolotti, J. (2015). Bilingualism and musicianship enhance cognitive control. *Neural plasticity*, 2016.
- Schulze, H. H (1992). *The error correction model for the tracking of a random metronome: Statistical properties and an empirical test*. In: F. Macar, V. Pouthas, W.J. Friedman (Eds.), *Time, action, and cognition*. Kluwer, Dordrecht (p. 275-286). Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publisher.
- Schulze, H. H., & Vorberg, D. (2002). Linear phase correction models for synchronization: Parameter identification and estimation of parameters. *Brain and Cognition*, *48*(1), 80-97.
- Schwartz, M., Keller, P. E., Patel, A. D., & Kotz, S. A. (2011). The impact of basal ganglia lesions on sensorimotor synchronization, spontaneous motor tempo, and the detection of tempo changes. *Behavioural Brain Research*, *216*(2), 685–691.
- Schwartz, M., Keller, P. E., & Kotz, S. A. (2016). Spontaneous, synchronized, and corrective timing behavior in cerebellar lesion patients. *Behavioural Brain Research*, *312*, 285-293.

- Schwartz, M., Rothermich, K., & Kotz, S. A. (2012). Functional dissociation of pre-SMA and SMA-proper in temporal processing. *Neuroimage*, *60*(1), 290-298.
- Schwartz, M., & Kotz, S. A. (2013). A dual-pathway neural architecture for specific temporal prediction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(10), 2587–2596.
- Sen, S., Kawaguchi, A., Truong, Y., Lewis, M. M., & Huang, X. (2010). Dynamic changes in cerebello-thalamo-cortical motor circuitry during progression of Parkinson's disease. *Neuroscience*, *166*(2), 712-719.
- Shimoyama, I., Ninchoji, T., & Uemura, K. (1990). The finger-tapping test: a quantitative analysis. *Archives of Neurology*, *47*(6), 681-684.
- Scholten, M., Govindan, R. B., Braun, C., Bloem, B. R., Plewnia, ... & Weiss, D. (2016). Cortical correlates of susceptibility to upper limb freezing in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, *127*(6), 2386-2393. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.01.028>
- Shrout, P. E., & Fleiss, J. L. (1979). Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological bulletin*, *86*(2), 420-428.
- Skinner, B.F. (1938). *The behavior of organisms*. New-York, NY: Appleton-Century-Crofts.
- Skodda, S., Flasskamp, A. & Schlegel, U. (2010). Instability of syllable repetition as a model for impaired motor processing: is Parkinson's disease a "rhythm disorder"? *Journal of Neural Transmission*, *117*, 605–612.
- Skodda, S., Flasskamp, A., & Schlegel, U. (2011). Instability of syllable repetition in Parkinson's disease--influence of levodopa and deep brain stimulation. *Movement Disorders*, *26*(4), 728-730. <https://doi.org/10.1002/mds.23439>
- Skodda, S., & Schlegel, U. (2008). Speech rate and rhythm in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(7), 985-992. <https://doi.org/10.1002/mds.21996>
- Skodda, S., Visser, W., & Schlegel, U. (2010). Short- and long-term dopaminergic effects on dysarthria in early Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *117*(2), 197-205. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0351-5>
- Smith, Y., Wichmann, T., Factor, S. A., & DeLong, M. R. (2012). Parkinson's disease therapeutics: new developments and challenges since the introduction of levodopa. *Neuropsychopharmacology*, *37*(1), 213.
- Soranzo, A., & Grassi, M. (2014). PSYCHOACOUSTICS: a comprehensive MATLAB toolbox for auditory testing. *Frontiers in Psychology*, *5*, 712.
- Sowiński, J., Dalla Bella, S. (2013). Poor synchronization to the beat may result from deficient auditory-motor mapping. *Neuropsychologia*, *51*(10), 1952-1963.
- Sparks, R., Helm, N., & Albert, M. (1974). Aphasia rehabilitation resulting from melodic intonation therapy. *Cortex*, *10*(4), 303-316.

- Späth, M., Aichert, I., Ceballos-Baumann, A. O., Wagner-Sonntag, E., Miller, N., & Ziegler, W. (2016). Entraining with another person's speech rhythm: Evidence from healthy speakers and individuals with Parkinson's disease. *Clinical Linguistics & Phonetics*, *30*(1), 68-85. <https://doi.org/10.3109/02699206.2015.1115129>
- Spaulding, S. J., Barber, B., Colby, M., Cormack, B., Mick, T., & Jenkins, M. E. (2013). Cueing and gait improvement among people with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *94*(3), 562–70.
- Speelman, A. D., Van De Warrenburg, B. P., Van Nimwegen, M., Petzinger, G. M., Munneke, M., & Bloem, B. R. (2011). How might physical activity benefit patients with Parkinson disease? *Nature Reviews Neurology*, *7*(9), 528.
- Spencer, R. M., & Ivry, R. B. (2005). Comparison of patients with Parkinson's disease or cerebellar lesions in the production of periodic movements involving event-based or emergent timing. *Brain and Cognition*, *58*(1), 84-93.
- Spencer, R. M., Verstynen, T., Brett, M., & Ivry, R. (2007). Cerebellar activation during discrete and not continuous timed movements: an fMRI study. *Neuroimage*, *36*(2), 378-387.
- Spencer, R. M., Zelaznik, H. N., Diedrichsen, J., & Ivry, R. B. (2003). Disrupted timing of discontinuous but not continuous movements by cerebellar lesions. *Science*, *300*(5624), 1437-1439.
- Špica, V., Pekmezović, T., Svetel, M., & Kostić, V. S. (2013). Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *260*(1), 131-137.
- Stahl, B., Kotz, S. A., Henseler, I., Turner, R., & Geyer, S. (2011). Rhythm in disguise: Why singing may not hold the key to recovery from aphasia. *Brain*, *134*(10), 3083–3093.
- van der Steen, M. C., & Keller, P. E. (2013). The ADaptation and Anticipation Model (ADAM) of sensorimotor synchronization. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 253.
- Stewart, L. (2008). Fractionating the musical mind: insights from congenital amusia. *Current Opinion in Neurobiology*, *18*(2), 127–30.
- Stewart, L., von Kriegstein, K., Dalla Bella, S., Warren, J. D., & Griffiths, T. D. (2009). Disorders of musical cognition. In: *Oxford Handbook of Music Psychology*, S. Hallam, Cross, I. & Thaut, M. (Ed.), Oxford, UK: Oxford University Press.
- Staddon, J. E. R., & Higa, J. J. (1999). Time and memory: towards a pacemaker-free theory of interval timing. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *71*(2), 215-251.
- Strait, D. L., & Kraus, N. (2011). Can you hear me now? Musical training shapes functional brain networks for selective auditory attention and hearing speech in noise. *Frontiers in psychology*, *2*, 113.
- Strait, D. L., & Kraus, N. (2014). Biological impact of auditory expertise across the life span: musicians as a model of auditory learning. *Hearing research*, *308*, 109-121.

- Strait, D. L., Kraus, N., Parbery-Clark, A., & Ashley, R. (2010). Musical experience shapes top-down auditory mechanisms: evidence from masking and auditory attention performance. *Hearing research*, 261(1), 22-29.
- Sun, T. L., & Lee, C. H. (2013). An Impact Study of the Design of Exergaming Parameters on Body Intensity from Objective and Gameplay-Based Player Experience Perspectives, Based on Balance Training Exergame. *PLoS ONE*, 8(7), e69471.
- Suttrup, I., & Warnecke, T. (2016). Dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*, 31(1), 24–32.
- Tallal, P. (2004). Improving language and literacy is a matter of time. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(9), 721.
- Taatgen, N. A., van Rijn, H., & Anderson, J. (2007). An integrated theory of prospective time interval estimation: the role of cognition, attention, and learning. *Psychological Review*, 114(3), 577-598.
- Taga, G., Yamaguchi, Y., & Shimizu, H. (1991). Self-organized control of bipedal locomotion by neural oscillators in unpredictable environment. *Biological Cybernetics*, 65(3), 147-159.
- Takakusaki, K. (2017). Functional neuroanatomy for posture and gait control. *Journal of Movement Disorders*, 10(1), 1.
- Tanner, C. M. (1992). Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurologic Clinics*, 10(2), 317–329.
- Taylor, M. M., & Creelman, C. D. (1967). PEST: efficient estimates on probability functions. *Journal of the Acoustical Society of America*, 41, 782-787.
- Teki, S., Grube, M., Kumar, S., & Griffiths, T. D. (2011). Distinct neural substrates of duration-based and beat-based auditory timing. *The Journal of Neuroscience*, 31(10), 3805-3812.
- Thaut, M. H., Miltner, R., Lange, H. W., Hurt, C. P., & Hoemberg, V. (1999). Velocity modulation and rhythmic synchronization of gait in Huntington's disease. *Movement Disorders*, 14(5), 808-819.
- Thaut, M. H. (2003). Neural basis of rhythmic timing networks in the human brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 999(1), 364-373.
- Thaut, M. H., & Abiru, M. (2010). Rhythmic Auditory Stimulation in Rehabilitation of Movement Disorders: A Review Of current Research. *Music Perception*, 27(4), 263-269.
- Thaut, M. H., Kenyon, G. P., Hurt, C. P., McIntosh, G. C., & Hoemberg, V. (2002). Kinematic optimization of spatiotemporal patterns in paretic arm training with stroke patients. *Neuropsychologia*, 40(7), 1073-1081.
- Thaut, M. H., Leins, A. K., Rice, R. R., Argstatter, H., Kenyon, G. P., McIntosh, G. C., Bolay, V., & Fetter, M. (2007). Rhythmic auditory stimulation improves gait more than NDT/Bobath training in near-ambulatory patients early poststroke: a single-blind, randomized trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 21(5), 455-459.

- Thaut, M. H., McIntosh, G. C., Prassas, S. G., & Rice, R. R. (1993). Effect of rhythmic auditory cuing on temporal stride parameters and EMG. Patterns in hemiparetic gait of stroke patients. *Journal of Neurologic Rehabilitation*, 7(1), 9-16.
- Thaut, M. H., McIntosh, K. W., McIntosh, G. C., & Hoemberg, V. (2001). Auditory rhythmicity enhances movement and speech motor control in patients with Parkinson's disease. *Functional Neurology*, 16(2), 163-172.
- Thaut, M. H., McIntosh, G. C., Rice, R. R., Miller, R. A., Rathbun, J., & Brault, J. M. (1996). Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Movement Disorders*, 11(2), 193-200.
- Thaut, M. H., McIntosh, G. C., & Rice, R. R. (1997). Rhythmic facilitation of gait training in hemiparetic stroke rehabilitation. *Journal of the Neurological Sciences*, 151(2), 207-212.
- Thomson, J. M., Fryer, B., Maltby, J., & Goswami, U. (2006). Auditory and motor rhythm awareness in adults with dyslexia. *Journal of research in reading*, 29(3), 334-348.
- Thomson, J. M., Leong, V., & Goswami, U. (2013). Auditory processing interventions and developmental dyslexia: a comparison of phonemic and rhythmic approaches. *Reading and Writing*, 26(2), 139-161.
- Tierney, A. T., & Kraus, N. (2013). The ability to tap to a beat relates to cognitive, linguistic, and perceptual skills. *Brain and Language*, 124(3), 225–231.
- Tierney, A., White-Schwoch, T., MacLean, J., & Kraus, N. (2017). Individual differences in rhythm skills: Links with neural consistency and linguistic ability. *Journal of cognitive neuroscience*. 29(5), 855-868.
- Tillmann, B., Gosselin, N., Bigand, E., & Peretz, I. (2012). Priming paradigm reveals harmonic structure processing in congenital amusia. *Cortex*, 48(8), 1073–1078.
- Tillmann, B., Bharucha, J. J., & Bigand, E. (2000). Implicit learning of tonality: a self-organizing approach. *Psychological review*, 107(4), 885.
- Tillmann, B., Peretz, I., Bigand, E., & Gosselin, N. (2007). Harmonic priming in an amusic patient: the power of implicit tasks. *Cognitive neuropsychology*, 24(6), 603-622.
- Tison, F., Dartigues, J. F., Dubes, L., Zuber, M., Alperovitch, A., & Henry, P. (1994). Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: A population study in Gironde, France. *Acta Neurologica Scandinavica*, 90(2), 111–115.
- Tjaden, K., & Wilding, G. (2011). The impact of rate reduction and increased loudness on fundamental frequency characteristics in dysarthria. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 63(4), 178-186. <https://doi.org/10.1159/000316315>
- Tolleson, C. M., Dobolyi, D. G., Roman, O. C., Kanoff, K., Barton, S., Wylie, S. A., ...& Claassen, D. O. (2015). Dysrhythmia of timed movements in Parkinson's disease and freezing of gait. *Brain Research*, 1624, 222-231. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.07.041>



- Toplak, M. E., Dockstader, C., & Tannock, R. (2006). Temporal information processing in ADHD: findings to date and new methods. *Journal of neuroscience methods*, 151(1), 15-29.
- Toplak, M. E., Rucklidge, J. J., Hetherington, R., John, S. C. F., & Tannock, R. (2003). Time perception deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid reading difficulties in child and adolescent samples. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(6), 888-903.
- Torre, K., & Balasubramaniam, R. (2009). Two different processes for sensorimotor synchronization in continuous and discontinuous rhythmic movements. *Experimental Brain Research*, 199(2), 157-166.
- Tourville, J. A., & Guenther, F. H. (2011). The DIVA model: A neural theory of speech acquisition and production. *Language and Cognitive Processes*, 26(7), 952-981.
- Trainor, L.J. (2015). The origins of music in auditory scene analysis and the roles of evolution and culture in musical creation. *Philosophical Transaction of the Royal Society B*. 370: 20140089. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0089>
- Tranchant, P., Vuvan, D. T., & Peretz, I. (2016). Keeping the Beat: A Large Sample Study of Bouncing and Clapping to Music. *PloS one*, 11(7), e0160178.
- Treisman, M. (1963). Temporal discrimination and the indifference interval: Implications for a model of the "internal clock". *Psychological Monographs: General and Applied*, 77(13), 1-31.
- Tripoliti, E., Zrinzo, L., Martinez-Torres, I., Frost, E., Pinto, S., Foltynie, T., Holl, E., Petersen, E., Roughton, M., Hariz, M. I., & Limousin, P. (2011). Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology*, 76(1), 80–86.
- Ullén, F., Mosing, M. A., & Madison, G. (2015). Associations between motor timing, music practice, and intelligence studied in a large sample of twins. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1337(1), 125-129.
- Ullén, F., Söderlund, T., Kääriä, L., & Madison, G. (2012). Bottom-up mechanisms are involved in the relation between accuracy in timing tasks and intelligence—Further evidence using manipulations of state motivation. *Intelligence*, 40(2), 100-106.
- Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., Coomans, D., Spildooren, J., ... & Kerckhofs, E. (2013). Freezing of gait in Parkinson's disease: disturbances in automaticity and control. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 356.
- Van Ewijk, H., Heslenfeld, D. J., Zwiers, M. P., Buitelaar, J. K., & Oosterlaan, J. (2012). Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1093-1106.
- Van Vugt, F. T., & Tillmann, B. (2014). Thresholds of auditory-motor coupling measured with a simple task in musicians and non-musicians: was the sound simultaneous to the key press?. *PLoS One*, 9(2), e87176.

- Van Wegen, E., de Goede, C., Lim, I., Rietberg, M., Nieuwboer, A., Willems, A., ... & Zijlmans, J. (2006). The effect of rhythmic somatosensory cueing on gait in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 248(1), 210-214.
- Van Zuijen, T. L., Sussman, E., Winkler, I., Näätänen, R., & Tervaniemi, M. (2005). Auditory organization of sound sequences by a temporal or numerical regularity—a mismatch negativity study comparing musicians and non-musicians. *Cognitive Brain Research*, 23(2), 270-276.
- Varlet, M., Marin, L., Issartel, J., Schmidt, R. C., & Bardy, B. G. (2012). Continuity of visual and auditory rhythms influences sensorimotor coordination. *PLoS one*, 7(9), e44082.
- Vaz, S., Falkmer, T., Passmore, A. E., Parsons, R., & Andreou, P. (2013). The case for using the repeatability coefficient when calculating test–retest reliability. *PLoS One*, 8(9), e73990.
- Vercruyse, S., Spildooren, J., Heremans, E., Vandebossche, J., Wenderoth, N., Swinnen, S. P., ... & Nieuwboer, A. (2012). Abnormalities and cue dependence of rhythmical upper-limb movements in Parkinson patients with freezing of gait. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26(6), 636-645.
- Vercruyse, S., Spildooren, J., Heremans, E., Wenderoth, N., Swinnen, S. P., Vandenberghe, W., & Nieuwboer, A. (2013). The neural correlates of upper limb motor blocks in Parkinson's disease and their relation to freezing of gait. *Cerebral Cortex*, 24(12), 3154-3166.
- Vetrano, D. L., Pisciotto, M. S., Laudisio, A., Monaco, M. R. L., Onder, G., ... & Zuccalà, G. (2018). Sarcopenia in Parkinson disease: comparison of different criteria and association with disease severity. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(6), 523-527.
- Vorberg, D., & Schulze, H. H. (2002). Linear phase-correction in synchronization: Predictions, parameter estimation, and simulations. *Journal of Mathematical Psychology*, 46(1), 56-87.
- Vorberg, D., & Wing, A. M. (1996). *Modeling variability and dependence in timing* (Vol. 2). London, UK: Academic Press.
- Wallace, G. L., & Happé, F. (2008). Time perception in autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2(3), 447-455.
- Wallin, N. L., Merker, B., & Brown, S. (2001). *The origins of music*. Cambridge, MA: MIT press.
- Walsh, B., & Smith, A. (2011). Linguistic complexity, speech production, and comprehension in Parkinson's disease: behavioral and physiological indices. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, 54(3), 787-802. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2010/09-0085\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2010/09-0085))
- Walsh, B., & Smith, A. (2012). Basic parameters of articulatory movements and acoustics in individuals with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(7), 843-850. <https://doi.org/10.1002/mds.24888>
- Watkins, K. E., Smith, S. M., Davis, S., & Howell, P. (2008). Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. *Brain*, 131(1), 50-59.



- Watson, S. L., & Grahn, J. A. (2013). Perspectives on Rhythm Processing In Motor Regions of the Brain. *Music Therapy Perspectives*, 31(1), 25-30.
- Webster, D., & Celik, O. (2014). Systematic review of Kinect applications in elderly care and stroke rehabilitation. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 11(1), 108.
- Wearden, J. H. (2001). *Internal clocks and the representation of time*. In: J.H. Wearden, C. Hoerl, & T. McCormack (Eds.), *Time and memory: issues in philosophy and psychology* (p. 37-58). Oxford, UK: Clarendon Press.
- Wearden, J. H. (2003). Applying the scalar timing model to human time psychology: Progress and challenges. In: H. Helfrich (Ed.), *Time and mind II: Information-processing perspectives* (p. 21–39). Göttingen, Germany: Hogrefe & Huber.
- Wearden, J. H., Denovan, L., Fakhri, M., & Haworth, R. (1997). Scalar timing in temporal generalization in humans with longer stimulus durations. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 23(4), 502-511.
- Wearden, J. H., & Lejeune, H. (2008). Scalar properties in human timing: Conformity and violations. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 61(4), 569-587.
- Wearden, J. H., Smith-Spark, J. H., Cousins, R., Edelstyn, N. M., Cody, F. W., & O'Boyle, D. J. (2008). Stimulus timing by people with Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 67(3), 264-279.
- Weiskrantz, L., Warrington, E. K., Sanders, M. D., & Marshall, J. (1974). Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain*, 97(4), 709–728.
- Weiss, P.L., Sveistrup, H., Rand, D., & Kizony, R. (2009). Video capture virtual reality: A decade of rehabilitation assessment and intervention. *Physical Therapy Reviews*. 14(5), 307–321.
- Weir, J. P. (2005). Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 19(1), 231-240.
- Whitall, J., Waller, S. M., Silver, K. H., & Macko, R. F. (2000). Repetitive bilateral arm training with rhythmic auditory cueing improves motor function in chronic hemiparetic stroke. *Stroke*, 31(10), 2390-2395.
- Whitfield, J. A., DeLong, C., Goberman, A. M., & Blomgren, M. (2017). Fluency adaptation in speakers with Parkinson disease: a motor learning perspective. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 20(7), 699-707. <https://doi.org/10.1080/17549507.2017.1341549>
- Wieland, E. A., McAuley, J. D., Dilley, L. C., & Chang, S. E. (2015). Evidence for a rhythm perception deficit in children who stutter. *Brain and language*, 144, 26-34.
- Wilkie, D. (1983). Rayleigh Test for Randomness of Circular Data. *Applied Statistics* 32(3), 311-312.

- Wilson, M., & Cook, P. F. (2016). Rhythmic entrainment: why humans want to, fireflies can't help it, pet birds try, and sea lions have to be bribed. *Psychonomic bulletin & review*, 23(6), 1647-1659.
- Wiltermuth, S. S., & Heath, C. (2009). Synchrony and cooperation. *Psychological science*, 20(1), 1-5.
- Wing, A. M. (1980). *The Long and Short of Timing in Response Sequences*. In: G. E. Stelmach & J. Requin (Eds.), *Tutorials in motor behavior* (p. 469-486). Amsterdam, Netherlands: North-Holland.
- Wing, A. M. (2002). Voluntary timing and brain function: an information processing approach. *Brain and Cognition*, 48(1), 7-30.
- Wing, A. M., & Kristofferson, A. B. (1973a). Response delays and the timing of discrete motor responses. *Perception & Psychophysics*, 14, 5-12.
- Wing, A. M., & Kristofferson, A. B. (1973b). The timing of interresponse intervals. *Perception & Psychophysics*, 13, 455-460.
- Winkler, I., Háden, G. P., Ladinig, O., Sziller, I., & Honing, H. (2009). Newborn infants detect the beat in music. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(7), 2468-2471.
- Witt, S. T., Laird, A. R., & Meyerand, M. E. (2008). Functional neuroimaging correlates of finger-tapping task variations: an ALE meta-analysis. *Neuroimage*, 42(1), 343-356.
- Wittmann, M. (2013). The inner sense of time: how the brain creates a representation of duration. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(3), 217.
- Wittmann, M. (2016). *Felt time: The psychology of how we perceive time*. Cambridge, MA: MIT Press.
- te Woerd, E. S., Oostenveld, R., Bloem, B. R., de Lange, F. P., & Praamstra, P. (2015). Effects of rhythmic stimulus presentation on oscillatory brain activity: the physiology of cueing in Parkinson's disease. *NeuroImage. Clinical*, 9, 300-309. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.08.018>
- Wojtecki, L., Elben, S., Timmermann, L., Reck, C., Maarouf, M., ... & Niedeggen, M. (2011). Modulation of human time processing by subthalamic deep brain stimulation. *PLoS One*, 6(9), e24589.
- Wolff, P. H. (2002). Timing precision and rhythm in developmental dyslexia. *Reading and Writing*, 15(1), 179-206.
- Wolpert, D. M., Ghahramani, Z., & Jordan, M. I. (1995). An internal model for sensorimotor integration. *Science*, 269(5232), 1880-1882.
- Wolpert, D. M., & Kawato, M. (1998). Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural networks*, 11(7-8), 1317-1329.

- Wolpert, D. M., Miall, R. C., & Kawato, M. (1998). Internal models in the cerebellum. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(9), 338-347.
- Woodruff Carr, K., Tierney, A., White-Schwoch, T., & Kraus, N. (2016). Intertrial auditory neural stability supports beat synchronization in preschoolers. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 17, 76-82. doi:10.1016/j.dcn.2015.12.003
- Woodruff Carr, K., White-Schwoch, T., Tierney, A. T., Strait, D. L., & Kraus, N. (2014). Beat synchronization predicts neural speech encoding and reading readiness in preschoolers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(40), 14559–14564.
- Wu, Y., & Krishnan, S. (2010). Statistical analysis of gait rhythm in patients with Parkinson's disease. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 18(2), 150-158. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2009.2033062>
- Wyszecki, G., & Stiles, W. S. (1982). *Color Science: Concepts and Methods, Quantitative Data and Formulae*. New York, NY: Wiley.
- Yahalom, G., Simon, E. S., Thorne, R., Peretz, C., & Giladi, N. (2004). Hand rhythmic tapping and timing in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 10(3), 143-148.
- Yarnall, A. J., Breen, D. P., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Coleman, S. Y., Firbank, M. J., Nombela, C., Winder-Rhodes, S., Evans, J. R., Rowe, J. B., Mollenhauer, B., Kruse, N., Hudson, G., Chinnery, P. F., O'Brien, J. T., Robbins, T. W., Wesnes, K., Brooks, D. J., Barker, R. A., Burn, D. J., & ICICLE-PD Study Group. (2014). Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: The ICICLE-PD study. *Neurology*, 82(4), 308–316.
- Zatorre, R. J. (2013). Predispositions and plasticity in music and speech learning: neural correlates and implications. *Science*, 342(6158), 585-589.
- Zatorre, R. J., Perry, D. W., Beckett, C. A., Westbury, C. F., & Evans, A. C. (1998). Functional anatomy of musical processing in listeners with absolute pitch and relative pitch. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(6), 3172-3177.
- Zatorre, R. J., Chen, J. L., & Penhune, V. B. (2007). When the brain plays music: auditory–motor interactions in music perception and production. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(7), 547-558.
- Zelaznik, H. N., Spencer, R. M. C., & Ivry, R. B. (2002). Dissociation of explicit and implicit timing in repetitive tapping and drawing movements. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 28(3), 575-588.
- Zhou, H., & Hu, H. (2008). Human motion tracking for rehabilitation-A survey. *Biomedical Signal Processing and Control*, 3(1), 1-18.
- Ziv, I., Avraham, M., Dabby, R., Zoldan, J., Djaldetti, R., & Melamed, E. (1999). Early-occurrence of manual motor blocks in Parkinson's disease: a quantitative assessment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 99(2), 106-111.



# Annexes

---

*Children and adults with  
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder  
cannot move to the beat*

Frédéric Puyjarinet, Valentin Bégel, Régis Lopez, Delphine  
Dellacherie, & Simone Dalla Bella (2017).

Scientific Reports

# SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

## Children and adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder cannot move to the beat

Frédéric Puyjarinet<sup>1</sup>, Valentin Bégel<sup>1,2</sup>, Régis Lopez<sup>3,4</sup>, Delphine Dellacherie<sup>5,6</sup> & Simone Dalla Bella<sup>1,7,8,9</sup>

Received: 25 May 2017  
Accepted: 22 August 2017  
Published online: 14 September 2017

Children and adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) fail in simple tasks like telling whether two sounds have different durations, or in reproducing single durations. The deficit is linked to poor reading, attention, and language skills. Here we demonstrate that these timing distortions emerge also when tracking the beat of rhythmic sounds in perceptual and sensorimotor tasks. This contrasts with the common observation that durations are better perceived and produced when embedded in rhythmic stimuli. Children and adults with ADHD struggled when moving to the beat of rhythmic sounds, and when detecting deviations from the beat. Our findings point to failure in generating an internal beat in ADHD while listening to rhythmic sounds, a function typically associated with the basal ganglia. Rhythm-based interventions aimed at reinstating or compensating this malfunctioning circuitry may be particularly valuable in ADHD, as already shown for other neurodevelopmental disorders, such as dyslexia and Specific Language Impairment.

More than 5% of children show poor concentration, impulsivity and visible signs of hyperactivity<sup>1</sup>, either alone or in combination. This condition, named Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), is the most common neurobehavioral disorder of childhood<sup>2</sup>. Akin to other neurodevelopmental disorders such as dyslexia and Developmental Coordination Disorder<sup>3</sup>, it comes with poor school success and socioeconomic disadvantages<sup>3</sup>. While many children outgrow it, in about 50% of the cases ADHD carries over into adulthood with negative consequences at work and in everyday life<sup>4</sup>.

Children and adults with ADHD also struggle in perceiving and reproducing event durations. They have difficulties in telling or reproducing the duration of visual and auditory stimuli and in comparing time intervals<sup>5</sup>. Distortions in duration perception and production are also reported in other neurodevelopmental disorders such as autism spectrum disorders and dyslexia<sup>6,7</sup>. Impaired timing is associated with poor reading, attention and language skills, and with impaired executive functions<sup>5-8</sup>. The neural substrates of processing event durations (i.e., *duration-based timing*) include cerebellar-cortical pathways<sup>9</sup>. Structural anomalies in these brain regions (e.g., inferior or posterior vermis) and impaired connectivity within fronto-cerebellar networks are found in ADHD<sup>10</sup>. Thus, it does not come as a surprise that the processing of event duration is impaired in ADHD.

Owing to these difficulties in encoding and producing single durations, one may conclude that children with ADHD have a poor appraisal of the timing of events altogether. This conclusion may be premature, though. Children with ADHD might still be able to treat durations when embedded in a rhythmic context, by benefiting from its predictable temporal structure (i.e., by tracking the beat). Typically, durations can be processed more easily by the healthy brain when they form a rhythmic structure<sup>11,12</sup>. The mechanism underlying beat tracking is

<sup>1</sup>EuroMov Laboratory, University of Montpellier, 700 Av. du Pic Saint Loup, 34090, Montpellier, France. <sup>2</sup>NaturalPad, SAS, 700 Av. du Pic Saint Loup, 34090, Montpellier, France. <sup>3</sup>National reference center for narcolepsy and idiopathic hypersomnia, specialized in adult ADHD, Gui-de-Chauliac University Hospital, 80 Av. Augustin Fliche, 34295, Montpellier, France. <sup>4</sup>Inserm Unit U1061, La Colombière University Hospital, 39 Av. Charles Flahault, 34093, Montpellier, France. <sup>5</sup>Department of Psychology, PSITEC-EA 4072 Laboratory, University of Lille, Domaine Universitaire Pont de bois, 59653, Villeneuve d'Ascq, France. <sup>6</sup>University Hospital of Lille, Department of Pediatric Neurology, 2 Av. Oscar Lambret, 59037, Lille, France. <sup>7</sup>International Laboratory for Brain, Music and Sound Research (BRAMS), 1430 Boulevard du Mont-Royal, Montreal, QC H2V 2J2, Canada. <sup>8</sup>Institut Universitaire de France, 1 Rue Descartes, 75231, Paris, France. <sup>9</sup>Department of Cognitive Psychology, WSFiZ in Warsaw, Ul. Pawia 55, 01-030, Warsaw, Poland. Correspondence and requests for materials should be addressed to S.D. (email: [simone.dalla-bella@umontpellier.fr](mailto:simone.dalla-bella@umontpellier.fr))



based on relative analysis of time intervals, and referred to as *beat-based timing*<sup>9,12–15</sup>. Beat tracking is involved in both perceptual and motor tasks, such as detecting a subtle deviation from a beat (e.g., in music), or moving to the beat. This ability can be selectively spared following brain damage (e.g., spinocerebellar ataxia) in the presence of impaired processing of single durations<sup>16</sup>. Beat-based timing has been linked to partly independent neuronal networks, engaging basal-ganglia-cortical circuitries<sup>12,14,16,17</sup>.

To our knowledge, the possibility that children with ADHD may have difficulties in rhythm perception has been suggested by one previous study<sup>18</sup>; children with ADHD revealed poorer performance than controls in detecting a change in duration in a rhythmic sequence. However, it is still unknown whether children with ADHD are generally impaired in beat perception in a wider array of tasks (perceptual and sensorimotor), and whether they can take advantage of a rich rhythmic stimulus (e.g., music) as compared to a simpler one (i.e., a metronome). This possibility is particularly appealing, as rhythmic auditory stimulation may serve as a remediation strategy in ADHD, as done for other timing disorders, such as Parkinson's disease<sup>9</sup>, which displays poor beat tracking skills<sup>15</sup>. Interestingly, ADHD has been consistently associated to structural anomalies of the basal ganglia and malfunctioning basal-ganglia-cortical connectivity both in children<sup>20</sup> and in adults<sup>21</sup>. For example, structural asymmetries in the caudate<sup>22</sup>, and lower activity in the putamen<sup>23</sup> are reported in ADHD. The caudate is known to be preferentially linked to cognitive functioning, while the putamen is more closely related to sensorimotor functions<sup>24</sup>.

Due to the aforementioned malfunctioning of basal ganglia-cortical circuitries in ADHD, it is expected that children with this condition may have difficulties to track the beat, on top of their poor appraisal of single durations. To test this hypothesis, children with ADHD were asked to track the beat of rhythmic sound sequences. Metronomes and music were used to test the ability to both track a periodic sound and to internally generate a beat (based on music), a function typically associated with the activity of the basal ganglia<sup>12,25</sup>. Children were asked to detect subtle deviations from the beat of music and metronome sequences. Moreover, they tapped with their finger to the beat of the same stimuli. For comparison, their ability to perceive single durations (duration-based timing) was tested by asking children to compare the duration of pairs of tones.

In addition, half of the tested children in the present study showed Developmental Coordination Disorder (DCD)<sup>1</sup> on top of ADHD. DCD is characterized by impairments in activities that require motor coordination, and co-occurs with ADHD in about 50% of the cases<sup>26–30</sup>. There is evidence that children with DCD, like children with ADHD, are more variable in rhythmic motor tasks such as tapping than healthy controls<sup>5,31</sup>. Increased abnormalities in motor network connectivity in children with both DCD and ADHD compared to ADHD alone have been recently described<sup>32</sup>. This would negatively impinge on beat tracking in motor tasks. However, DCD is not expected to affect beat tracking in purely perceptual tasks more than ADHD does. Finally, to assess whether the same pattern of timing disorders carries over into adulthood, a group of adults with ADHD was tested with a subset of the same beat tracking tasks.

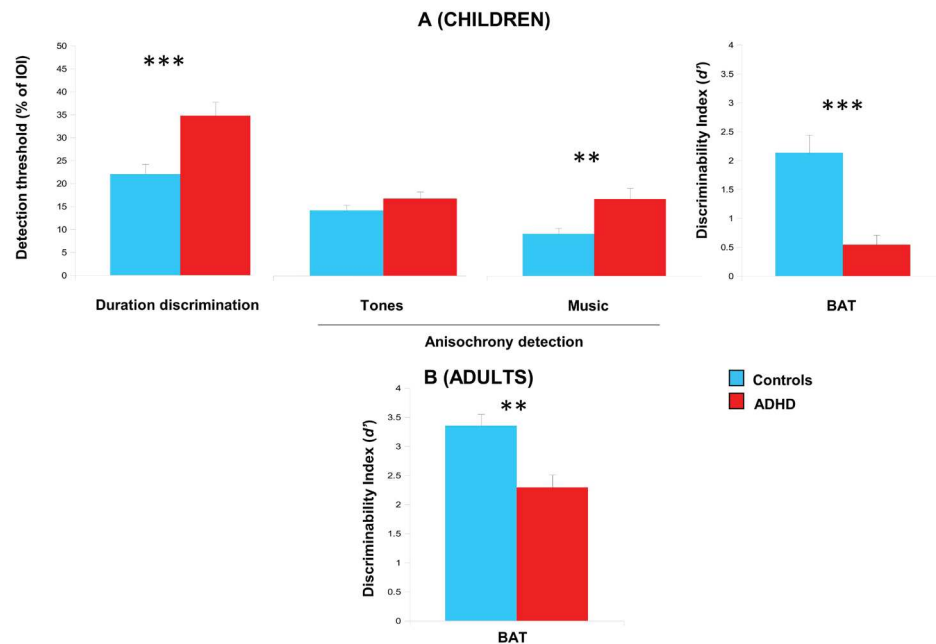
## Results

**Duration and beat perception.** Children with ADHD showed general difficulties in perceiving durations and in tracking the beat, relative to a group of matched controls (see Fig. 1A, for the results in duration discrimination, and beat perception tasks). Because children with ADHD, with and without DCD, did not differ on these tasks, we report only data from the pooled group.

Summary statistics for the two groups are presented in Table S1 (*SI Differences between ADHD and ADHD-DCD children performance*). Children with ADHD performed worse than healthy controls when asked to discriminate single durations [ $t_{(37,8)} = 4.13$ ,  $P < 0.0001$ ,  $d = 1.31$ ]. This difference disappeared when children detected a deviant duration in the context of a periodic sequence of tones (Anisochrony detection with tones). However, poor beat tracking in children with ADHD relative to controls was apparent with music (Anisochrony detection with music) [Group x Stimulus interaction;  $F_{(1,38)} = 4.91$ ,  $P < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.11$ ; group difference with tones,  $t_{(36,3)} = 1.69$ ,  $P = 0.10$ ,  $d = 0.53$ ; with music,  $t_{(38)} = 3.58$ ,  $P < 0.001$ ,  $d = 1.19$ ]. Finally, children with ADHD had difficulties in judging whether a sound was misaligned or not with a musical beat, as compared to controls [BAT;  $t_{(17,6)} = 4.70$ ,  $P < 0.0001$ ,  $d = 1.48$ ]. This group difference persisted when covarying for duration discrimination performance, hence confirming a genuine impairment in beat tracking irrespective of poor coding of single durations [ANCOVA,  $F_{(1,41)} = 25.99$ ,  $P < 0.00001$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.39$ ].

In sum, children with ADHD could detect a deviation from the beat for a simple periodic auditory signal. Yet, they failed to do so with music. This is compelling evidence in favor of a beat-based deficit in ADHD. Beat tracking in music requires extracting periodicities at different embedded time scales from a complex auditory signal. Interestingly, poor beat tracking persisted into adulthood (see Fig. 1B). Adults with ADHD were poorer than age-matched controls in detecting whether a sound and a musical beat were aligned or not [BAT;  $t_{(37)} = 3.50$ ,  $P < 0.001$ ,  $d = 1.20$ ]. Overall, adults outperformed children on this task [main effect of Age,  $F_{(1,85)} = 51.11$ ,  $P < 0.00001$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.38$ ], and all participants, regardless of age and group, showed worst beat tracking performance when music was presented at a fast tempo than at a slow tempo [main effect of Tempo,  $F_{(2,170)} = 7.41$ ,  $P < 0.001$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.07$ ; for details, see Fig. S1]. No interaction was found between Age group and presence/absence of ADHD.

**Tapping to the beat.** Poor beat tracking in children with ADHD was also apparent when they tapped their finger to the beat of a metronome and of music (Fig. 2A). In this motor task, a difference was apparent between children with and without DCD. Children with ADHD and DCD exhibited worse synchronization to the beat (i.e., lower synchronization consistency) than children with only ADHD, and even worse than age-matched controls [main effect of Group,  $F_{(2,51)} = 37.61$ ,  $P < 0.00001$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.60$ ; ADHD-DCD < ADHD,  $t_{(38,8)} = 3.07$ ,  $P < 0.01$ ,  $d = 0.96$ ]. Moreover, these group differences varied with stimulus complexity [Group x Stimulus interaction,  $F_{(2,51)} = 4.20$ ,  $P < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.14$ ]. While controls tapped similarly well to both tones and music



**Figure 1.** Beat tracking skills measured with perceptual tasks of BAASTA for children and adults with ADHD, and healthy controls. **(A)** Perception of duration tested in children with ADHD and controls using the Duration discrimination task, and beat tracking skills assessed with Anisochrony detection tasks (with tones and music) and the Beat Alignment Test (BAT). **(B)** Performance of adults with ADHD and controls tested with the BAT. Error bars are SEM. \*\*\* $P < 0.0001$ , \*\* $P < 0.01$ .

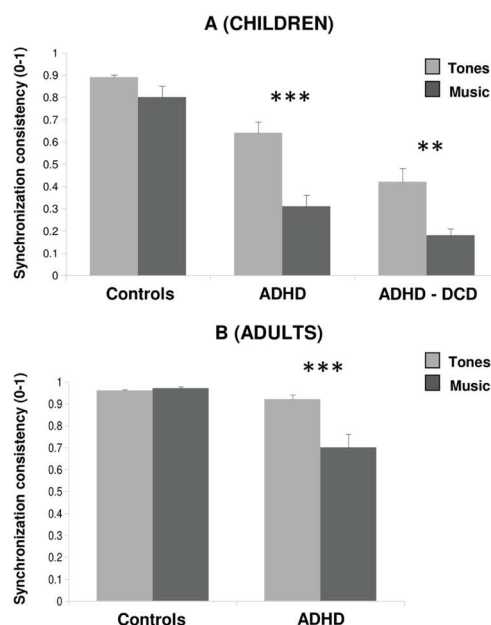
[ $t_{(13)} = 2.37$ ,  $P = 0.10$ ,  $d = 0.38$ ], children with ADHD showed more difficulty when tapping to the musical beat than to tones [with DCD,  $t_{(18)} = 4.25$ ,  $P < 0.01$ ,  $d = 0.95$ ; without DCD,  $t_{(20)} = 6.17$ ,  $P < 0.0001$ ,  $d = 1.33$ ]. Notably, these findings were replicated across different tempos (see Fig. S2).

Adults with ADHD showed a similar pattern of results (see Fig. 2B). They synchronized less consistently than controls with all stimuli [ $t_{(33,2)} = 4.34$ ,  $P < 0.0001$ ,  $d = 1.39$ ]. Despite the adults outperformed children on this task [main effect of Age,  $F_{(1,70)} = 61.45$ ,  $P < 0.00001$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.47$ ], ADHD participants showed greater difficulties in tracking the beat of music than of tone sequences [Group  $\times$  Stimulus interaction,  $F_{(1,70)} = 24.22$ ,  $P < 0.00001$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.26$ ; stimulus difference for ADHD,  $t_{(41)} = 6.22$ ,  $P < 0.0001$ ,  $d = 0.74$ ; for controls,  $t < 1$ ].

As tapping to the beat involved both a perceptual and a motor component, we tested whether poor motor control alone may account for the aforementioned group differences. Indeed, children and adults with ADHD showed higher motor variability than controls when tapping regularly without sound [vs. controls,  $F_{(1,88)} = 11.51$ ,  $P = 0.001$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.12$ ]. Summary statistics for children and adults in unpaced tapping are presented in Figure S3. Yet, when covarying for motor variability, ADHD children and adults still revealed lower synchronization performance than controls [main effect of Group,  $F_{(1,67)} = 31.06$ ,  $P < 0.00001$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.32$ ]. This difference was more apparent with music than with tones [Group  $\times$  Stimulus interaction,  $F_{(1,67)} = 17.72$ ,  $P < 0.0001$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.21$ ] (see *SI Comparison of ADHD children and adults tapping performance* for ANCOVA results).

**Individual differences.** Despite group results provided compelling evidence of poor beat tracking in ADHD and ADHD-DCD, we observed important individual differences. They can be seen when plotting individual performances in the BAT task against synchronization consistency (Fig. 3A and B, for children and adults, respectively). Some ADHD participants (31.4% of children, and 38% of adults) still performed within the range of controls, while others showed very poor beat tracking skills. Scores in these two tasks are highly correlated [children,  $\rho = 0.72$ ,  $P < 0.0001$ ; adults,  $\rho = 0.80$ ,  $P < 0.0001$ ]; hence, they are likely to pinpoint the same beat tracking skills. Notably, because performance on the BAT does not rely on fine motor control, variability in beat tracking cannot be accounted for by differences in motor control.

Having shown variable beat tracking skills in ADHD, we tested whether this variability is associated with the severity of cognitive impairment, such as reduced flexibility, poor short-term memory, and poor inhibitory control<sup>33–35</sup>. To this aim, children and adults with ADHD were divided into good and poor “beat trackers”, based on the calculation of a *Beat Tracking Index* (BTI; see Materials and Methods). The BTI is a composite score based



**Figure 2.** Beat tracking skills measured with motor tasks (finger tapping) of BAASTA for children with ADHD/ADHD-DCD, adults with ADHD, and healthy controls. **(A)** Performance of children with ADHD and controls when they tapped their finger to the beat of tone sequences and to music. Performance is expressed by the consistency of synchronization, from 0 to 1. Greater values indicate better synchronization to the beat. **(B)** Performance of adults with ADHD and controls on the same tapping tasks. Error bars are SEM. \*\*\* $P < 0.0001$ , \*\* $P < 0.01$ .

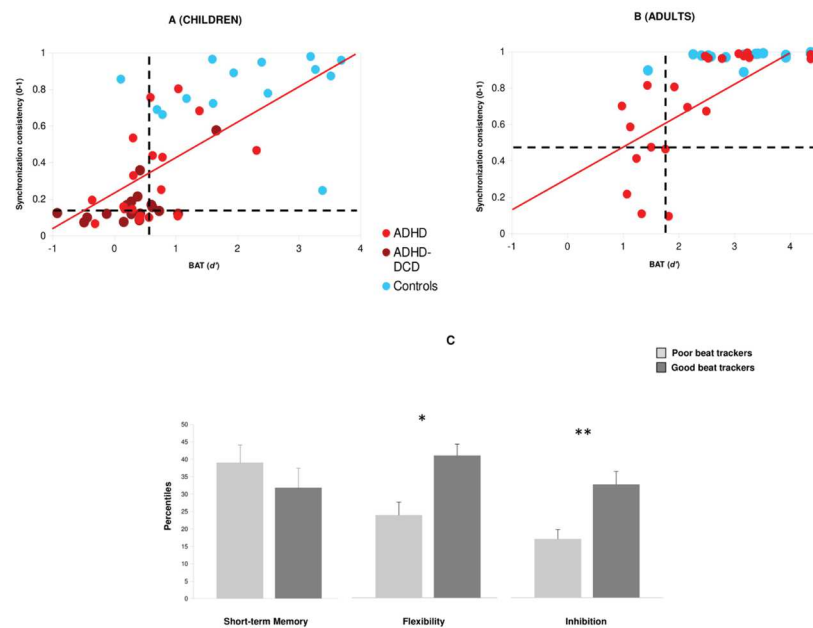
on normalized individual performances in the BAT and in paced tapping tasks of BAASTA, two tasks particularly sensitive to individual differences<sup>11</sup>. ADHD participants with a BTI score higher than  $-2$  were classified as *good beat trackers*, and those with a score lower than  $-2$ , as *poor beat trackers*. Good beat trackers performed better than poor trackers on the Flexibility task and on the Inhibition task (see Fig. 3C) [ $t_{(49,5)} = 2.15$ ,  $P < 0.05$ ,  $d = 0.56$ , and  $t_{(50,5)} = 3.07$ ,  $P < 0.01$ ,  $d = 0.79$ , respectively]. In spite of the association between beat tracking and short-term memory sometimes reported<sup>36</sup>, good and poor beat trackers did not differ in that respect [ $t < 1$ ]. In addition, children who were good and poor beat trackers did not differ in I.Q., and on measures of visual-selective, divided, and sustained attention, as well as on a general measure of auditory attention. Summary statistics for these measures are presented in Table S2.

## Discussion

Distortions in perceiving and producing single durations are a hallmark of ADHD<sup>5,37</sup>. In this study we found that ADHD is also associated with rhythmic deficits (in keeping with<sup>18</sup>). Rhythmic skills were tested systematically with a vast array of perceptual and sensorimotor tasks, and with simple and complex rhythmic stimuli. Moreover, we demonstrate that children with ADHD, albeit they show sensitivity to subtle deviations from the beat in simple sound patterns, do not benefit from the rich rhythmic structure of music, when they perceive the beat or move to it. Extracting a beat based on music's peculiar metrical structure (i.e., a system of embedded periodicities)<sup>38</sup> appears as a particularly challenging task. This is visible in both perceptual and motor tasks, when children move to the beat. These difficulties are independent of children's ability to discriminate single durations. Interestingly, poor beat tracking in musical contexts is not confined to childhood. Adults reveal the same pattern of results. Finally, we demonstrate that beat-tracking skills in children and adults are closely linked to inhibition and flexibility, two cognitive functions often impaired in ADHD.

Poor discrimination of durations in children with ADHD confirms impaired duration-based timing already documented in this condition<sup>5,37</sup>. This deficit is associated with brain defects in the cerebellum and fronto-cerebellar pathways<sup>39,40</sup>, usually linked to the processing of single durations<sup>5,9,16</sup>. The surprising finding that children still perceive durations in the context of a simple rhythm suggests that they may still benefit from a predictable temporal structure<sup>11,16</sup>. However, the beneficial effect of a rhythmic context is not confirmed with music. Children and adults with ADHD struggle in tracking the beat of music. Because poor beat tracking with





**Figure 3.** Individual performances in beat tracking as reflected by their results in the BAT ( $d'$ ) and in paced tapping (synchronization consistency). Results from (A) children (ADHD, ADHD-DCD, and controls), and (B) adults (ADHD and controls). In both panels (A) and (B), dotted lines indicate the threshold used to identify participants as poor or good beat trackers, corresponding to  $-2$  SD relative to the performance of the respective age-matched control group. (C) Cognitive functioning (short-term memory, flexibility, and inhibition) for children and adults with ADHD, divided into good and poor beat trackers. Error bars are SEM. \*\* $P < 0.01$ , \* $P < 0.05$ .

music is apparent in both perceptual and motor tasks we can conclude that this deficit is not merely the outcome of high motor variability typically found in ADHD<sup>31</sup>.

Music is particularly well-suited to test someone's ability to track the beat. Unlike a metronome, the beat of music is not immediately provided by the temporal structure of a sequence of periodic sounds. With music, the beat has to be internally generated based on the complex pattern of durations characteristic of music sequences. This process has been found to engage a cortico-subcortical network, including in particular the basal ganglia (e.g., the putamen) and their connectivity with cortical areas (supplementary motor area and premotor cortex)<sup>13,25</sup>. The possibility of a deficient system for internal generation of a beat is appealing, and consistent with the neuronal substrates of ADHD. There is compelling evidence that the aforementioned brain areas and their connectivity are affected in ADHD. This condition is associated with reduced blood flow in the putamen<sup>23</sup> and lower functional connectivity between motor areas (primary and premotor) and the putamen as compared to controls<sup>32</sup>. In sum, poor beat tracking observed in ADHD may result from impaired internal generation of the beat, a function mostly linked to the basal ganglia.

Our findings are consistent with the results of a previous study by Serrallach and collaborators<sup>18</sup>, who showed difficulties in rhythm discrimination (but not in anisochrony detection with tones) in children with ADHD. Interestingly, in that study children with ADHD differed from children with Attention Deficit Disorder without Hyperactivity (ADD), who showed no impairment relative to controls. This suggests that hyperactivity may be an important factor to explain poor rhythm perception in ADHD, at least in children (but note, that we could not find differences in rhythm perception between adult subgroups with ADHD and ADD). However, there is a discrepancy with Serrallach *et al.*'s findings, in terms of duration discrimination. In their study, children with ADHD and ADD could compare two durations as healthy children did, while we found a deficit in this task in ADHD children (see also ref. 5). This difference may be linked to medication. The majority of the patients in Serrallach *et al.*'s study were under medication the day of the assessments, while this was not the case in the current study. It is likely that medication improved duration discrimination, as similar beneficial effects of methylphenidate were reported in previous studies<sup>3,41</sup>.

Poor beat tracking in ADHD may also point to deficits in the way children and adults with this condition attend to events dynamically over time. This function, referred to as "dynamic attending"<sup>29,42</sup> is supported by growing neurophysiological evidence (EEG) that in the healthy brain beat perception is driven by entrainment of

neuronal populations which resonate at the beat frequency of an external rhythmic stimulus<sup>43–45</sup>. Oscillatory brain activity (e.g., in the beta band) is sensitive to the complexity of the rhythmic patterns<sup>46,47</sup> and can distinguish well-known metrical structures, such as marches and waltzes<sup>47</sup>. In a different context, this oscillatory model has proven valuable for explaining auditory disturbances and differences in cerebral activation found, notably, between dyslexic and non-dyslexic children<sup>48</sup>. Similarly, it may pave the way to linking the different brain substrates (cortical and subcortical), which have been associated with ADHD<sup>49</sup>. Thus, entrainment to an external rhythm as revealed by oscillatory brain behavior may be an additional indicator of beat-based deficits in ADHD. To date, EEG studies in ADHD, conducted in the absence of external stimulation (at rest) showed both increased power in the theta band and decreased power in the beta band<sup>50</sup>. Abnormal neural oscillations may pave the way to poor response to an external rhythmic stimulation in ADHD<sup>44,51,52</sup>. This interesting possibility remains purely speculative at this stage, though, and deserves further investigation.

As expected, tracking the beat in motor tasks was more difficult for children with ADHD and DCD than for children with ADHD. However, ADHD and ADHD-DCD children were similarly poor in tracking the beat in perceptual tasks. Thus, the source of the difference between the two conditions lies in motor processing, rather than generally beat tracking. This is in line with recent work showing specifically impaired sub-cortical/cortical connectivity in motor areas in DCD, relative to ADHD<sup>32</sup>. Nevertheless, ADHD and DCD share cerebral abnormalities, notably in the basal ganglia<sup>53</sup>, which may represent the neuronal underpinning of a core deficit with beat tracking found in both conditions. Because beat tracking skills in perceptual and motor tasks are highly correlated, performances in these tasks are likely to reflect a common beat-based mechanism which might go awry during development in ADHD<sup>44</sup> and DCD.

To conclude, our findings demonstrate core deficits with tracking the beat of music in ADHD, with and without DCD, in children as well as in adults. These deficits may stem from the ability to generate the beat internally, a function engaging basal ganglia-cortical networks. Nevertheless, it has to be mentioned that beat tracking skills are quite heterogeneous in ADHD. The observed differences between ADHD participants and controls are found at a group level. Yet, it appeared that 35% of ADHD participants could track the beat as controls did, while the others showed impairment. This variability is not totally surprising, as ADHD is generally characterized by high heterogeneity in terms of cognitive functioning<sup>34,54</sup>. Interestingly, we found that beat tracking skills covary with functions such as flexibility and inhibition, but not short-term memory. Poor beat trackers displayed lower flexibility and inhibition than controls. This finding is highly relevant from a clinical point of view. For example, it is still largely unknown whether medication (e.g., methylphenidate) affects beat tracking skills, together with the improvement of general cognitive functioning<sup>5</sup>. Beneficial effects of medication may indeed generalize to beat processing. There are indications that treatment of duration can be improved by methylphenidate<sup>41</sup> while difficulties with rhythm perception persist in children with ADHD under medication<sup>18,55</sup>. Thus, separable timing systems may be differentially affected by medication in ADHD<sup>5,41</sup>.

Moreover, with other populations, there is evidence that variability in rhythmic skills before a dedicated training can be exploited to predict the success of the training<sup>56</sup>. For example, individuals with relatively spared rhythmic skills can benefit from a long-term training in which they move together with rhythmic sound (e.g., rhythmic auditory stimulation in patients with Parkinson's disease)<sup>56</sup>. Owing to the link between rhythmic and cognitive functions<sup>5,8,57</sup>, rhythmic training, for example using perceptual or sensorimotor rhythmic exercises may hold some promise for remediation of cognitive disorders in ADHD, as observed with other neurodevelopmental disorders, like dyslexia and specific language impairments<sup>58,59</sup>.

## Materials and Methods

**Participants.** *Children.* Fifty-five children were recruited from the Montpellier area (France) to participate in the experiment. Forty-one were children with ADHD. Among them, 22 (2 females; 6 left-handed) were children with ADHD only, aged between 6.3 and 12 years (Mean = 8.7 years,  $SD = 1.5$ ) and 19 (3 females; 4 left-handed) were children with ADHD and DCD, aged between 6.8 and 12.6 years (Mean = 8.8 years,  $SD = 1.7$ ). Children in the ADHD group had received a diagnosis of ADHD based on DSM-5 criteria<sup>1</sup> by a multidisciplinary team from the University Regional Hospital (CHRU) of Montpellier. Beyond the DSM-5 required criteria, and in order to ensure an accurate diagnosis of specific ADHD sub-types, the evaluation phase was complemented by semi-directed interviews with parents, and validated questionnaires had to be filled out by parents and teachers<sup>60</sup>. For each patient, an agreement on the final diagnosis was reached by a team of experts (three psychologists, one child psychiatrist, and one language therapist), and confirmed by a consultative advice from the referent child-psychiatrist.

Only children with ADHD of the combined type (with both hyperactive-impulsive and inattentive symptoms) were recruited. Children in the ADHD-DCD group received a diagnosis by the same hospital team. They performed below the 15<sup>th</sup> percentile on the French version of the gold-standard M-ABC test<sup>61,62</sup>, a developmental battery assessing motor disturbances. Children in both groups complained at the beginning of attentional, school or motor difficulties. They all scored above 70 on the I.Q. test<sup>63,64</sup>. Other comorbid conditions such as dyslexia, neurological disorders, autistic spectrum disorders, sensory or physical disabilities were excluded. Finally, none of the children with ADHD (with or without DCD) was treated with methylphenidate the day of the experiment. This medication, typically administered to reduce inattention, hyperactivity and impulsive symptoms, has also beneficial effects on timing abilities<sup>5,41,65</sup>, thus potentially affecting measurement of timing skills. A third group of 14 healthy children (5 females; 1 left-handed) without ADHD, aged between 8.2 and 14.1 years (Mean = 9.4 years,  $SD = 1.6$ ) were recruited for the Control group. Healthy participants did not show intellectual, cognitive, learning or motor disorders.

*Adults.* Thirty nine adults were recruited from the Montpellier area (France). Twenty-one (11 females; 1 left-handed) aged between 19.1 and 50.1 years (Mean = 31.4 years,  $SD = 10.5$ ) formed the ADHD group. They



received a diagnosis of ADHD based on DSM-5 criteria<sup>1</sup>, by a psychiatrist (RL) in a specialized outpatient clinic for adult ADHD. Eleven adults with ADHD were of the combined type (with both hyperactive-impulsive and inattentive symptoms), while 10 were of the inattentive type. None of the adults with ADHD was treated with methylphenidate during the week preceding the testing, and the day of the test. The other 18 participants (7 females; 3 left-handed), aged between 19 and 42.2 years (Mean = 32 years,  $SD = 7.2$ ) formed the Control group. Healthy adults did not reveal signs of intellectual, cognitive, learning and motor disorders. The study was approved by the Institutional Review Board (n. 1610D) of the EuroMov research center. All experiments were performed in accordance with relevant guidelines and regulations. Informed consent was obtained from all children's parents and from all adult participants.

**Measures of perceptual and sensorimotor timing skills.** Perceptual and sensorimotor timing skills were assessed with the Battery for the Assessment of Auditory and Sensorimotor Timing Abilities<sup>11</sup>. BAASTA consists of a set of perceptual and motor tasks which proved sensitive to timing and beat tracking deficits in a variety of conditions (e.g., Parkinson's disease, developmental stuttering, beat deafness, and tone deafness)<sup>11, 19, 66–68</sup>. In this study we selected five tasks from BAASTA for assessing beat tracking skills (3 perceptual tasks and 2 sensorimotor tasks), with simple and complex auditory material (sequences of tones and music). Perceptual tasks consisted in detecting deviations from the beat (Anisochrony detection), or in saying whether a superimposed metronome was aligned or not with a musical beat (Beat Alignment Test). Sensorimotor tasks involved finger tapping to the beat (Paced tapping). Two additional control tasks were performed to assess perception of single durations in the absence of beat tracking (Duration discrimination) and motor variability in the absence of an auditory stimulus (Unpaced tapping). Details for each task are provided below. Children were tested on all the tasks with a computer version of BAASTA. Auditory stimuli were delivered via headphones (Sennheiser HD201) and tapping data was acquired with a Roland SPD-6 MIDI tapping pad. Responses were provided verbally by the children, and entered by the Experimenter using the computer keyboard by pressing one of two keys corresponding to a “yes” or “no” response. “Yes” indicated the situation when the child detected a duration difference, the presence of an anisochrony, or that a metronome was misaligned with the musical beat. Adults were tested on the BAT and on the motor tasks with a tablet version of BAASTA (LG G Pad 8.0 model), while auditory stimuli were delivered via headphones (Sennheiser HD201). A response latency of 129 ms was measured for the MIDI tapping pad (precision of 1 ms) and was subtracted from the tapping data before further analysis. The measurements with the tablet interface had no latency, and precision below 1 ms.

The order of the tasks was fixed (Duration discrimination, Anisochrony detection with tones and music, BAT, for perceptual tasks; Unpaced tapping and Paced tapping to tones and music, for motor tasks).

**Perceptual tasks.** *Anisochrony detection with tones.* With this task we tested participants' ability to perceive a temporal irregularity (i.e., a time shift) in an isochronous sequence of tones - a metronome<sup>69, 70</sup>. Participants listened to sequences of five tones (tone duration = 150 ms; frequency = 1047 Hz). While some sequences (20% of all trials) were isochronous and presented with a constant inter-onset interval (IOI = 600 ms), others contained a deviation from isochrony. This corresponds to a time shift of the fourth tone that occurred earlier than expected based on the previous sounds. The amount of the time shift, up to 30% of the IOI, was changed adaptively depending on the participants' response. This was implemented via a Maximum Likelihood Procedure<sup>70</sup> using the MATLAB MLP toolbox<sup>71</sup>. The task was to judge whether the sequence was “regular” or “irregular”. Participants performed 3 blocks of 16 trials each.

*Anisochrony detection with music.* As done in the previous task, participants detected a time shift. However, here the time shift corresponded to a deviant beat in a short musical excerpt<sup>11, 69</sup>. In each trial, a computer-generated musical excerpt from Bach's “Badinerie” (orchestral suite for flute BWV 1067) was played with a piano timbre at a tempo of 100 beats/min (IOI = 600 ms; beat = quarter note). The excerpt was played in a regular version (with isochronous beats) or in an irregular version with a time shift introduced at the onset of the fifth beat. The magnitude of the time shift, up to 30% relative to the IOI was controlled by the MLP algorithm. The task was to tell whether the rhythm was “regular” or “irregular”. As before, there were 3 blocks of 16 trials each.

*Beat Alignment Test (BAT).* With this task we tested listeners' ability to detect deviations from the beat. The task is an adapted version of the BAT<sup>72</sup>. Participants listened to four musical excerpts with a salient beat: two from Bach's « Badinerie » and two from Rossini's « William Tell Overture ». Each excerpt included 20 beats (beat = quarter note). After the seventh beat, a sequence of isochronous tones with a triangle timbre (a metronome) was superimposed onto the music. The tones were either aligned or not to the musical beat. When unaligned, the tones occurred earlier or later than the beat by 33% of the quarter note duration, or the interval between the tones was increased or decreased by 10% of the quarter note duration. The stimuli were presented at three different tempos (IOIs = 450, 600, and 750 ms), for a total of 72 stimuli. Stimuli were presented in randomized order. Participants judged whether the metronome was aligned or not to the beat of music.

*Duration discrimination (control task).* In this test we assessed whether participants could perceive single durations, in the absence of an underlying beat. They were presented with two tones (frequency = 1 kHz, interval between tones = 600 ms). The first tone (standard) lasted 600 ms, and the second, between 600 and 1000 ms. Participants judged if the second tone lasted longer than the first. The duration of the second tone was controlled by the MLP algorithm. There were 3 blocks, each including 16 trials.

**Motor tasks.** *Paced tapping to tones.* We tested whether participants could track the beat by asking them to tap with their finger to sequences of isochronously presented sounds. Each sequence included 60 piano tones (tone frequency = 1319 Hz). The tones were presented at three tempos (IOIs = 450, 600, and 750 ms).

All stimuli were repeated twice.

*Paced tapping to music.* The same task as above was carried out with musical stimuli. Participants were asked to tap with their finger to the beat of two excerpts taken from Bach's «Badinerie» and from Rossini's «William Tell Overture» (quarter note IOI = 600 ms). Each excerpt included 64 beats and was repeated twice.

*Unpaced tapping (control task).* We tested participants' motor variability in a tapping task in which they did not have to track the beat. Their task was to produce regular fingers taps with their dominant hand at a comfortable rate for 60 seconds<sup>73</sup>. The tasks were carried out twice.

**Data analysis.** *Perceptual tasks:* for Duration discrimination and Anisochrony detection tasks, the perceptual thresholds obtained in the three blocks were averaged and expressed in percentage of the stimulus IOI (Weber ratio). Blocks with more than 30% of false alarms were discarded<sup>11</sup>. In the BAT, the sensitivity index ( $d'$ ) was calculated, as an unbiased measure of detection performance, based on the number of Hits (when unaligned tones were correctly detected) and False alarms (when lack of alignment was incorrectly reported).  $d'$  is the difference between the z-transform of Hits rate and False Alarm rate.

*Motor tasks:* for both Paced and Unpaced tapping tasks, the first ten taps were discarded. For the Unpaced tapping task, the mean *tapping rate* (the mean inter-tap interval, ITI) and *motor variability* were calculated. Motor variability was the coefficient of variation of the ITI (CV of the ITI), namely the ratio of the SD of the ITIs over the mean ITI. For Paced tapping tasks, synchronization of the taps to the stimulus beat was calculated with circular statistics<sup>11,73,74</sup>. Individual taps were expressed as angles on a polar scale from 0 to 360 deg., considering that the full circle corresponds to the inter-beat interval. Angles were treated as unit vectors and used to calculate the mean resultant vector  $R^{73-75}$ . The length of vector  $R$ , ranging from 0 to 1, indicates *synchronization consistency* (i.e., the reciprocal of variability)<sup>11,69,74-76</sup>. A value of 1 means that all the taps occurred exactly at the same time interval before or after the pacing stimulus (maximum consistency); 0 means absence of synchronization (the taps are randomly distributed between the beats). Before statistical analyses, synchronization consistency was submitted to a logit transformation<sup>11,68</sup>.

*Beat Tracking Index (BTI):* this is a global measure of beat tracking skills computed by considering the performance of both the BAT and Paced tapping tasks from BAASTA. The source data to compute the BTI was the overall sensitivity index ( $d'$ ) obtained from the BAT, and synchronization consistency in paced tapping averaged across stimuli (tones and music) and tempos. Z-scores for values of  $d'$  and synchronization consistency were independently calculated for children and adults [ $z\text{-score} = (\text{value} - \text{Mean}_{\text{controls}}) / \text{SD}_{\text{controls}}$ ], while taking mean and SD of their respective control groups. The BTI was calculated by averaging the z-scores obtained for the BAT and paced tapping. Participants with BTI scores lower than  $-2$  (i.e., with a performance lower than  $2SD$  relative to their matched control group) were treated as "poor beat trackers", while the others were considered as "good beat trackers".

**Neuropsychological measures.** Children and adults with ADHD were submitted to neuropsychological tests for assessing their cognitive functioning (general intelligence, memory, attention and executive functions). Different tasks were administered to children and adults. For comparison, raw scores obtained in tests of attentional and executive functions were converted into percentiles.

*Children.* The neuropsychological tests included measures from the WISC-IV intelligence scale, from which we took into consideration the composite total I.Q. score, and the score from the digit span task, as a measure of short-term memory<sup>63,64</sup>. In the latter task, children repeated numbers in the same order as presented aloud by the examiner. For backward digit span, the children repeated numbers in the reverse order of that presented by the examiner. I.Q. scores were converted into composite scores (Mean = 100, SD = 15). Moreover, the digit span score was converted into percentiles based on normative data.

Six attentional and executive functions were assessed with the Test of Everyday Attention for Children<sup>77</sup>. They included selective visual attention, auditory attention, flexibility, divided attention, inhibition, and sustained attention. The tests of these functions were administered in the following order.

*Selective visual attention:* in this timed task, pairs of four different types of spaceship drawings were presented. Most pairs included two different spaceship drawings. Children had to find the pairs of identical spaceship drawings (target items) as quickly as possible. Twenty target items were distributed among 108 pairs with different drawings (i.e., distractors). The performance score takes into account the number of good pairs of drawings circled and the time spent to do it.

*Auditory attention:* children listened silently to 10 series of tones. Each series included between 5 and 16 tones. Children had to report how many sounds they heard at the end of each series. The score is the number of good responses.

*Flexibility:* in this attention visual-switching task presented in a booklet the participant had to count the number of "creatures" (i.e., green little monsters) visible all along their burrow. Arrows interspersed among the creatures pointed either upwards or downwards. The children were instructed to begin counting the creatures one by one and to change the direction of their counting when the sense of the next arrow was downwards, until the last creature was presented. The final score took into account the number of good responses and the time spent to complete the task.



**Divided attention:** children performed simultaneously two tasks, namely a visual-search task and an auditory counting task. The individual tasks are similar to the aforementioned auditory and visual selective attention tasks. The final score took into account the number of good responses both on the visual task and on the auditory task, and the total time spent to complete the test. The test took end when the children thought they found all visual stimuli they could.

**Inhibition:** in this Go/No go task, children pointed with a felt-tip pen to a series of squares drawn on a sheet as they heard short sequences of tones (from 4 to 16 tones). They were asked to stop pointing when a different timbre occurred. The rate of presentation of the tones increased progressively. The score is the number of good responses.

**Sustained attention:** this is a test of vigilance in the auditory modality. The children monitored a stream of digits presented at a rate of one/2 sec. They were instructed to detect a particular target sequence (two consecutive “5”), and to report the digit occurring immediately before the sequence. Forty targets were presented over 16 min. The score is the number of good responses.

**Adults.** Adults were administered the computerized Test of Attentional Performance<sup>78</sup>, for the evaluation of three attentional and executive domains: inhibition, flexibility, and short-term memory.

The tests were administered in the following order.

**Inhibition:** in this Go/No go task, an up-right (“+”) cross and a diagonal (“x”) cross were presented in an alternating sequence on the screen. Participants were asked to press a button as quickly as possible only when the diagonal cross (i.e., the target) appeared. The score corresponds to the number of wrong responses (i.e., when a participant pressed the button when an up-right cross appeared on the screen).

**Flexibility:** in this set-shifting task, in each trial a letter and a digit were simultaneously presented on the right or left side of a computer screen. Participants were asked to press the left or right button on the keyboard as fast as possible depending on the side of appearance of the letter, then of the digit. The final score takes into account the number of good responses and the reaction time for each item.

**Short-term memory:** this task examines the control of information flow and the updating of information in short-term memory. A sequence of digits was presented to the participants on the computer screen. Participants pressed a button when the digit visible on the screen was the same as the penultimate one. The performance score is the number of omissions made by the participant.

**Statistical analysis.** Independent samples *t*-tests and mixed-design ANOVAs were used to compare ADHD participants (with and without DCD) and controls on BAASTA tests. In ANOVAs, Stimulus was the within-subjects factor (tones vs. music) and Group (ADHD vs. controls) the between-subjects factor. Further ANOVAs tested the differences between children and adults, by taking Age (children vs. adults) as an additional between-subject factor. When differences between children with ADHD and ADHD-DCD did not reach significance, data were pooled. Post-hoc paired and independent samples *t*-tests with Bonferroni correction were performed to define observed effects. Spearman correlations instead of Pearson were performed between variables whenever the data were not normally distributed. Statistics were computed using R software<sup>79</sup>.

## References

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington, D.C (2013).
2. Polanczyk, G., Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J. & Rohde, L. A. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Am. J. Psychiat.* **64**, 942–948 (2007).
3. Galéra, C. *et al.* Childhood attention problems and socioeconomic status in adulthood: 18-year follow-up. *Brit. J. Psychiat.* **201**, 20–25 (2012).
4. Barkley, R. A., Fischer, M., Smallish, L. & Fletcher, K. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J. Am. Acad. Child Psy.* **45**, 192–202 (2006).
5. Noreika, V., Falter, C. M. & Rubia, K. Timing deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuropsychologia* **51**, 235–266 (2013).
6. Allman, M. J., Pelphrey, K. A. & Meck, W. H. Developmental neuroscience of time and number: implications for autism and other neurodevelopmental disabilities. *Front. Integr. Neurosci.* **6**, 7 (2012).
7. Farmer, M. E. & Klein, R. M. The evidence for a temporal processing deficit linked to dyslexia: A review. *Psychon. B. Rev.* **2**, 460–493 (1995).
8. Woodruff-Carr, K., White-Schwoch, T., Tierney, A. T., Strait, D. L. & Kraus, N. Beat synchronization predicts neural speech encoding and reading readiness in preschoolers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **111**, 14559–14564 (2014).
9. Teki, S., Grube, M., Kumar, S. & Griffiths, T. D. Distinct neural substrates of duration-based and beat-based auditory timing. *J. Neurosci.* **31**, 3805–3812 (2011).
10. Bledsoe, J. C., Semrud-Clikeman, M. & Pliszka, S. R. Neuroanatomical and neuropsychological correlates of the cerebellum in children with attention-deficit/hyperactivity disorder-combined type. *J. Am. Acad. Child. Psy.* **50**, 593–601 (2011).
11. Dalla Bella, S. *et al.* BAASTA: Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities. *Behav. Res. Methods.* **49**(3), 1128–1145 (2017).
12. Grahm, J. A. & Brett, M. Rhythm and beat perception in motor areas of the brain. *J. Cogn. Neurosci.* **19**, 893–906 (2007).
13. Grahm, J. A. & Rowe, J. B. Feeling the beat: premotor and striatal interactions in musicians and nonmusicians during beat perception. *J. Neurosci.* **29**, 7540–7548 (2009).
14. Grahm, J. A. Neural mechanisms of rhythm perception: current findings and future perspectives. *Top. Cogn. Sci.* **4**, 585–606 (2012).
15. Grahm, J. A. & Brett, M. Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson’s disease. *Cortex* **45**, 54–61 (2009).
16. Grube, M., Cooper, F. E., Chinnery, P. F. & Griffiths, T. D. Dissociation of duration-based and beat-based auditory timing in cerebellar degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 11597–11601 (2010).
17. Schwartze, M. & Kotz, S. A. A dual-pathway neural architecture for specific temporal prediction. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **37**, 2587–2596 (2013).
18. Serrallach, B. *et al.* Neural biomarkers for dyslexia, ADHD, and ADD in the auditory cortex of children. *Front. Neurosci.* **10**, 324 (2016).
19. Dalla Bella, S., Benoit, C. E., Farrugia, N., Schwartze, M. & Kotz, S. A. Effects of musically cued gait training in Parkinson’s disease: beyond a motor benefit. *Ann. NY. Acad. Sci.* **1337**, 77–85 (2015).

20. Aylward, E. H. *et al.* Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Child Neurol.* **11**, 112–115 (1996).
21. Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., Kung, H. F. & Tatsch, K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci. Lett.* **285**, 107–110 (2000).
22. Castellanos, F. X. *et al.* Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiat.* **151**, 1791–1796 (1994).
23. Teicher, M. H. *et al.* Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nat. Med.* **6**, 470–473 (2000).
24. Haber, S. N. Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin. Neurosci.* **18**, 7–21 (2016).
25. Grahn, J. A. & Rowe, J. B. Finding and feeling the musical beat: striatal dissociations between detection and prediction of regularity. *Cereb. Cortex* **23**, 913–921 (2012).
26. Kadesjö, B. & Gillberg, C. Attention deficits and clumsiness in Swedish 7-year-old children. *Dev. Med. Child Neurol.* **40**, 796–804 (1998).
27. Fliers, E. A. *et al.* Undertreatment of motor problems in children with ADHD. *Child Adolesc. Ment. Health.* **15**(2), 85–90 (2010).
28. Fliers, E. A. *et al.* Motor coordination problems in children and adolescents with ADHD rated by parents and teachers: effects of age and gender. *J. Neural Transm.* **115**(2), 211–220 (2008).
29. Gaines, R., Missiuna, C., Egan, M. & McLean, J. Interprofessional care in the management of a chronic childhood condition: developmental coordination disorder. *J. Interprof. Care.* **22**, 552–5 (2008).
30. Kaiser, M. L., Schoemaker, M. M., Albaret, J. M. & Geuze, R. H. What is the evidence of impaired motor skills and motor control among children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)? Systematic review of the literature. *Res. Dev. Disabil.* **36**, 338–357 (2015).
31. Rubia, K., Taylor, A., Taylor, E. & Sergeant, J. A. Synchronization, anticipation, and consistency in motor timing of children with dimensionally defined attention deficit hyperactivity disorder. *Percept. Motor Skills* **89**, 1237–1258 (1999).
32. McLeod, K. R., Langevin, L. M., Dewey, D. & Goodyear, B. G. Atypical within- and between-hemisphere motor network functional connections in children with developmental coordination disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage Clin.* **12**, 157–164 (2016).
33. Barkley, R. A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol. Bull.* **121**, 65–94 (1997).
34. Mostert, J. C. *et al.* Cognitive heterogeneity in adult attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic analysis of neuropsychological measurements. *Eur. Neuropsychopharm.* **25**, 2062–2074 (2015).
35. Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V. & Pennington, B. F. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol. Psychiat.* **57**, 1336–1346 (2005).
36. Bailey, J. A. & Penhune, V. B. Rhythm synchronization performance and auditory working memory in early- and late-trained musicians. *Exp Brain Res* **204**, 91–101 (2010).
37. Huang, J. *et al.* Temporal processing impairment in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Res. Dev. Disabil.* **33**, 538–548 (2012).
38. Nozaradan, S., Peretz, I., Missal, M. & Mouraux, A. Tagging the neuronal entrainment to beat and meter. *J. Neurosci.* **31**, 10234–10240 (2011).
39. Cubillo, A., Halari, R., Smith, A., Taylor, E. & Rubia, K. A review of fronto-striatal and frontocortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex* **48**, 194–215 (2012).
40. Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E. & Seidman, L. J. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiat.* **61**, 1361–1369 (2007).
41. Rubia, K. *et al.* Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology* **57**(7), 640–652 (2009).
42. Large, E. W. & Jones, M. R. The dynamics of attending: How people track time-varying events. *Psychol. Rev.* **106**, 119–159 (1999).
43. Nozaradan, S., Peretz, I. & Mouraux, A. Selective neuronal entrainment to the beat and meter embedded in a musical rhythm. *J. Neurosci.* **32**, 17572–17581 (2012).
44. Calderone, D. J., Lakatos, P., Butler, P. D. & Castellanos, F. X. Entrainment of neural oscillations as a modifiable substrate of attention. *Trends Cogn. Sci.* **18**, 300–309 (2014).
45. Fujioka, T., Trainor, L. J., Large, E. W. & Ross, B. Internalized timing of isochronous sounds is represented in neuromagnetic beta oscillations. *J. Neurosci.* **32**, 1791–1802 (2012).
46. Nozaradan, S., Peretz, I. & Keller, P. E. Individual differences in rhythmic cortical entrainment correlate with predictive behavior in sensorimotor synchronization. *Sci. Rep.* **6**, 20612 (2016).
47. Fujioka, T., Ross, B. & Trainor, L. J. Beta-band oscillations represent auditory beat and its metrical hierarchy in perception and imagery. *J. Neurosci.* **35**, 15187–15198 (2015).
48. Hornickel, J. & Kraus, N. Unstable representation of sound: a biological marker of dyslexia. *J. Neurosci.* **33**(8), 3500–3504 (2013).
49. Rubia, K., Alegria, A. & Brinson, H. Imaging the ADHD brain: disorder-specificity, medication effects and clinical translation. *Expert Rev. Neurother.* **14**(5), 519–538 (2014).
50. Arns, M., Conners, C. K. & Kraemer, H. C. A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *J. Atten. Disord.* **17**, 374–383 (2013).
51. Lakatos, P. *et al.* The spectrotemporal filter mechanism of auditory selective attention. *Neuron* **77**, 750–761 (2013).
52. Golombic, E. M. Z. *et al.* Mechanisms underlying selective neuronal tracking of attended speech at a “cocktail party”. *Neuron* **77**, 980–991 (2013).
53. Biotteau, M. *et al.* Neural Signature of DCD: A Critical Review of MRI Neuroimaging Studies. *Front. Neurol.* **7**, 227 (2016).
54. Sonuga-Barke, E., Bitsakou, P. & Thompson, M. Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* **49**, 345–355 (2010).
55. Seither-Preisler, A., Parncutt, R. & Schneider, P. Size and synchronization of auditory cortex promotes musical, literacy, and attentional skills in children. *J. Neurosci.* **34**(33), 10937–10949 (2014).
56. Dalla Bella, S. *et al.* Gait improvement via rhythmic stimulation in Parkinson’s disease is linked to rhythmic skills. *Sci. Rep.* **7**, 42005 (2017).
57. Shaffer, R. J. *et al.* Effect of Interactive Metronome® training on children with ADHD. *Am. J. Occup. Ther.* **55**, 155–162 (2001).
58. Habib, M. *et al.* Music and dyslexia: a new musical training method to improve reading and related disorders. *Front. Psych.* **7**, 26 (2016).
59. Przybylski, L. *et al.* Rhythmic auditory stimulation influences syntactic processing in children with developmental language disorders. *Neuropsychology* **27**, 121–131 (2013).
60. Fumeaux, P. *et al.* Validation of the French version of Conners’ Parent Rating Scale revised, short version: Factorial structure and reliability. *Can. J. Psychiatry.* **61**(4), 236–242 (2016).
61. Henderson, S. E. & Barnett, A. L. *Movement assessment battery for children*. London: Psychological Corporation (1992).

## SUPPLEMENTARY INFORMATION

### **Children and adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder cannot move to the beat**

Frédéric Puyjarinet<sup>1</sup>, Valentin Bégel<sup>1,2</sup>, Régis Lopez<sup>3,4</sup>, Delphine Dellacherie<sup>5,6</sup>, & Simone Dalla Bella<sup>1,7,8,9\*</sup>

<sup>1</sup> EuroMov Laboratory, University of Montpellier, 700 Av. du Pic Saint Loup, 34090 Montpellier, France

<sup>2</sup> NaturalPad, SAS, 700 Av. du Pic Saint Loup, 34090 Montpellier, France

<sup>3</sup> National reference center for narcolepsy and idiopathic hypersomnia, specialized in adult ADHD Gui-de-Chauliac University Hospital, 80 Av. Augustin Fiche, 34295 Montpellier, France

<sup>4</sup> Inserm Unit U1061, La Colombière University Hospital, 39 Av. Charles Flahault, 34093 Montpellier, France

<sup>5</sup> Department of Psychology, PSITEC-EA 4072 Laboratory, University of Lille, Domaine Universitaire « Pont de bois », 59653 Villeneuve d'Ascq, France

<sup>6</sup> University Hospital of Lille, Department of Pediatric Neurology, 2 Av. Oscar Lambret, 59037 Lille, France

<sup>7</sup> International Laboratory for Brain, Music and Sound Research (BRAMS), 1430 Boulevard du Mont-Royal, Montreal, QC H2V 2J2, Canada

<sup>8</sup> Institut Universitaire de France, 1 Rue Descartes, 75231 Paris, France

<sup>9</sup> Department of Cognitive Psychology, WSFiZ in Warsaw, 1. Pawia 55, 01-030, Warsaw, Poland

\*Corresponding Author: Simone Dalla Bella (PhD), [simone.dalla-bella@umontpellier.fr](mailto:simone.dalla-bella@umontpellier.fr)  
+33 (0)434 432 649

## Timing and beat perception

### *Effects of age in children with ADHD and controls*

There were no statistically-significant differences between ADHD children and the control group in terms of age [ $t_{(16.1)} = 1.05$ ,  $P = 0.31$ ,  $d = 0.36$ ]. Additionally, we tested potential correlations between age and cognitive measures (short-term memory, flexibility, and inhibition) as well as perceptual and sensorimotor rhythmic skills. Correlations did not reach significance for cognitive measures [average  $r = 0.06$ ,  $P = 0.75$ ], and for beat perception tasks [average  $r = -0.05$ ,  $P = 0.71$ ]. However, performance in paced tapping slightly improved with age [ $r = 0.29$ ,  $P < 0.05$ ].

### *Differences between ADHD and ADHD-DCD children performance*

Mean performance in timing and beat perception tasks for children with ADHD only and with ADHD-DCD are reported in Table S1. Discrepancies in the samples size for each task are due to the fact that in some cases the thresholds could not be reliably computed. The thresholds in the duration discrimination and anisochrony detection tasks were obtained by averaging the values obtained in the three blocks, expressed in percentage of IOI (Weber ratio). Blocks with more than 30 % of false alarms (FAs, when a difference for a catch trial is reported) were removed. Moreover, blocks leading to aberrant threshold estimations due to persistent local minima in the maximum-likelihood procedure, or due to a lack of convergence of the estimation function at the end of a block, were rejected. In the latter case, the convergence of the estimated threshold was assessed by calculating the slope of local threshold values across the last eight trials of a block. Lack of convergence was indicated by a slope exceeding 10 % relative to the mean threshold of the preceding trials (for details, see Dalla Bella *et al.*, 2016). In addition, one participant did not carry out the BAT task, and data could not be correctly recorded for 4 participants in this task due to technical issues.

As can be seen in Table S1, children with ADHD did not differ significantly from children with ADHD-DCD on all the perceptual tasks. Their thresholds did not differ significantly in the Duration discrimination task [ $t_{(28.7)} = 1.16, P = 0.26, d = 0.40$ ]. To compare the performance of the two sub-groups in the Anisochrony detection tasks, thresholds were submitted to a 2 (Group) x 2 (Stimulus) mixed-design ANOVA, taking Group (ADHD vs. ADHD-DCD children) as the between subject factor and Stimulus (tones vs. music) as the within-subject factor. Neither the main effects of Group and Stimulus, nor their interaction was significant [ $F_s < 1$ ]. Finally, even if a tendency was apparent for children with ADHD-DCD to perform worse than children with ADHD on the BAT, this difference did not reach significance [ $t_{(31.8)} = 1.71, P = 0.098, d = 0.57$ ].

**Table S1.** Results obtained by ADHD and ADHD-DCD children on all perceptual tasks of BAASTA. Statistical comparisons of the two subgroups are reported.

Task	ADHD		ADHD-DCD		<i>t</i> value ( <i>df</i> )	<i>P</i>	
	Mean ( <i>SE</i> )	<i>n</i>	Mean ( <i>SE</i> )	<i>n</i>			
Duration discrimination (threshold)	36.98 (2.79)	19	31.84 (3.45)	15	1.16 (28.70)	0.26	
Anisochrony detection (threshold)	With tones	17.23 (1.35)	20	17.09 (1.79)	18	0.12 (35.00)	0.9
	With music	15.35 (2.16)	14	16.98 (2.64)	12	0.48 (24.00)	0.63
BAT ( <i>d'</i> )	0.73 (0.20)	19	0.31 (0.14)	17	1.71 (31.80)	0.09	

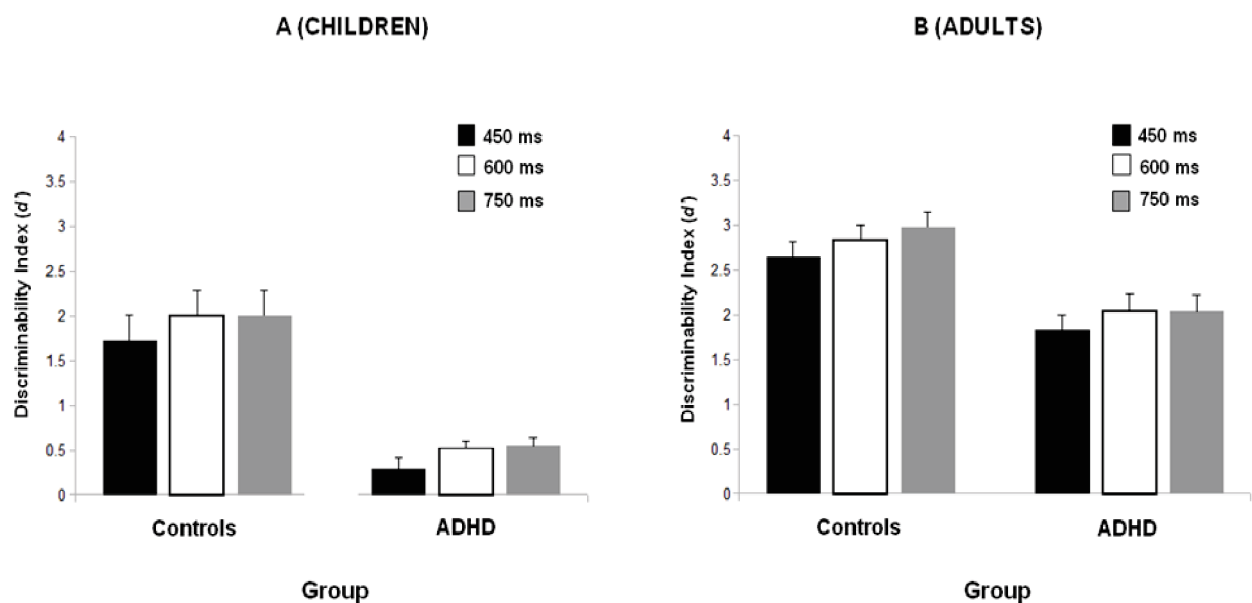
#### *Comparison of ADHD children and adults' BAT performance*

The performance of children (pooled data for ADHD and ADHD-DCD sub-groups) and adults with ADHD on the BAT at the three tempos (450, 600, and 750-ms Inter-Beat-



Interval, IBI) is summarized in Figure S1. The discriminability index ( $d'$ ) was entered in a 2 (Age) x 2 (Group) x 3 (Tempo) mixed-design ANOVA. Age (children vs. adults) and Group (ADHD vs. controls) were between-subject factors, and Tempo (450 vs. 600 vs. 750-ms IBI), the within-subject factor.

Children overall had more difficulties than adults to detect misaligned beats [main effect of Age,  $F_{(1,85)} = 51.11$ ,  $P < 0.00001$ ,  $\eta^2_{partial} = 0.38$ ]. The performance differed as a function of Tempo [main effect of Tempo;  $F_{(2,170)} = 7.41$ ,  $P < 0.001$ ,  $\eta^2_{partial} = 0.07$ ]. All participants showed a worse performance with music at the fast tempo (450-ms IBI) than at the average tempo [vs. 600-ms IBI,  $t_{(88)} = 3.17$ ,  $P < 0.01$ ,  $d = 0.18$ ], or at the slow tempo [vs. 750-ms IBI,  $t_{(88)} = 3.78$ ,  $P < 0.001$ ,  $d = 0.22$ ]. Interactions between the aforementioned factors did not reach significance.



**Figure S1.** Performances of children and adults on the BAT (*i.e.*,  $d'$  at 450-ms, 600-ms, and 750-ms IBI). Error bars are SEM.

Children performance when they tapped to the beat of tone sequences (a metronome) is summarized in Figure S2. To assess whether their performance on this task varied as a function of stimulus rate (or beat tempo), synchronization consistency (following logit transformation) was entered in a 3 (group) x 3 (tempo) mixed-design ANOVA. Group (ADHD vs. ADHD-DCD vs. controls) was the between-subject factor, and Tempo (450 vs 600 vs 750-ms Inter-Stimulus-Interval, IOI), the within-subject factor. A main effect of Group was found [ $F_{(2,51)} = 17.60, P < 0.00001, \eta^2_{\text{partial}} = 0.41$ ], confirming the results of a previous ANOVA taking the average performance across tempos. Neither the effect of Tempo [ $F_{(2,102)} = 2.15, P = 0.12, \eta^2_{\text{partial}} = 0.04$ ] nor the Group x Tempo interaction [ $F_{(4,102)} = 1.15, P = 0.34, \eta^2_{\text{partial}} = 0.04$ ] reached significance.

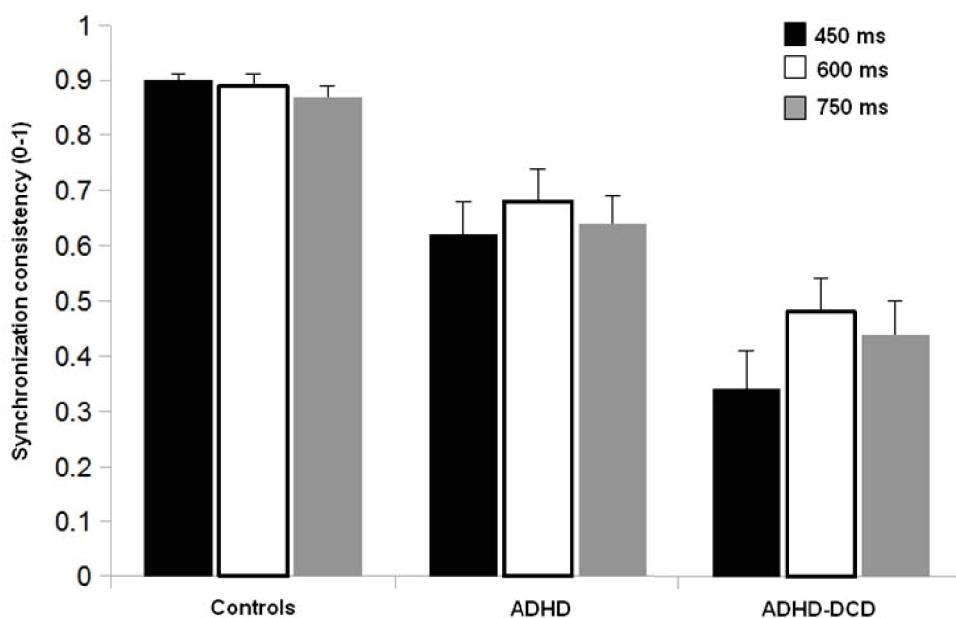


Figure S2. Performances obtained by children (Controls, children with ADHD, and children with ADHD-DCD) in the paced tapping task with tones sequences at the three tempos. Error bars indicate SEM.



### *Comparison of ADHD children and adults tapping performance*

The performance of children and adults in the unpaced tapping task was analyzed first. The mean of the inter-tap intervals (ITIs) and the coefficient of variation of the ITI (*i.e.*,  $SD$  of the ITI / mean ITI) were calculated. The mean ITI indicates the *tapping rate*, and the coefficient of variation of the ITI a measure of *motor variability*. Mean tapping rate and motor variability for children and adults are reported in Figure S3. Tapping rate and motor variability were submitted to separate 2 (Age) x 2 (Group) ANOVAs. Both Age (children vs. adults) and Group (ADHD vs. controls) were between-subject factors. No differences were found in terms of tapping rate between children and adults [main effect of Age,  $F_{(1,88)} = 1.02$ ,  $P = 0.32$ ,  $\eta^2_{partial} = 0.01$ ], and between ADHD and controls [main effect of Group,  $F < 1$ ]. The Age x Group interaction was not significant [ $F < 1$ ]. However, differences were observed in terms of motor variability. Children were more variable than adults [main effect of Age,  $F_{(1,88)} = 12.29$ ,  $P < 0.001$ ,  $\eta^2_{partial} = 0.12$ ] and participants with ADHD were more variable than controls [main effect of Group,  $F_{(1,88)} = 11.51$ ,  $P = 0.001$ ,  $\eta^2_{partial} = 0.12$ ]. The Age x Group interaction just failed to reach significance [ $F_{(1,88)} = 3.70$ ,  $P = 0.06$ ,  $\eta^2_{partial} = 0.04$ ], suggesting that the difference between ADHD participants and controls may be more important for children than for adults. Note that this difference may be biased by the presence of children with DCD among children with ADHD. Indeed, when the same analysis was repeated considering only children with ADHD without DCD the difference between ADHD participants and controls was no more significant [ $F_{(1,69)} = 1.54$ ,  $P = 0.22$ ,  $\eta^2_{partial} = 0.02$ ].

Differences between adults and children in the paced tapping tasks were tested by comparing adults with ADHD to children with ADHD (without DCD) and their respective controls. This ensured unbiased comparison of children and adults, given that a difference was found between ADHD and ADHD-DCD children in the tapping tasks. Synchronization

consistency (after logit transformation) was submitted to a 2 (age) x 2 (group) x 2 (stimulus) mixed-design ANOVA. Age (children vs. adults) and Group (ADHD participants vs. controls) were the between-subject factors, and Stimulus (tones vs. music) was the within-subject factor. The analysis showed main effects of Age [ $F_{(1,70)} = 61.45, P < 0.00001, \eta^2_{\text{partial}} = 0.47$ ], Group [ $F_{(1,70)} = 50.15, P < 0.00001, \eta^2_{\text{partial}} = 0.42$ ], and Stimulus [ $F_{(1,70)} = 25.99, P < 0.00001, \eta^2_{\text{partial}} = 0.27$ ]. Moreover, there were two significant interactions between Age and Stimulus [ $F_{(1,70)} = 5.31, P < 0.05, \eta^2_{\text{partial}} = 0.07$ ], and between Group and Stimulus [ $F_{(1,70)} = 24.22, P < 0.00001, \eta^2_{\text{partial}} = 0.26$ ]. The triple interaction did not reach significance. To control for the aforementioned group differences in motor variability, an ANCOVA was run in which the same factors as above were considered and motor variability, obtained from the unpaced tapping task, was taken as a covariate. The main effects of Age, Group, and Stimulus remained highly significant as a result of the ANCOVA ( $P_s < 0.01$ ). The interaction between Group and Stimulus was still highly significant [ $F_{(1,67)} = 17.72, P < 0.0001, \eta^2_{\text{partial}} = 0.21$ ]. This was not the case for the Age x Stimulus interaction [ $F_{(1,67)} = 3.34, P = 0.07, \eta^2_{\text{partial}} = 0.05$ ].

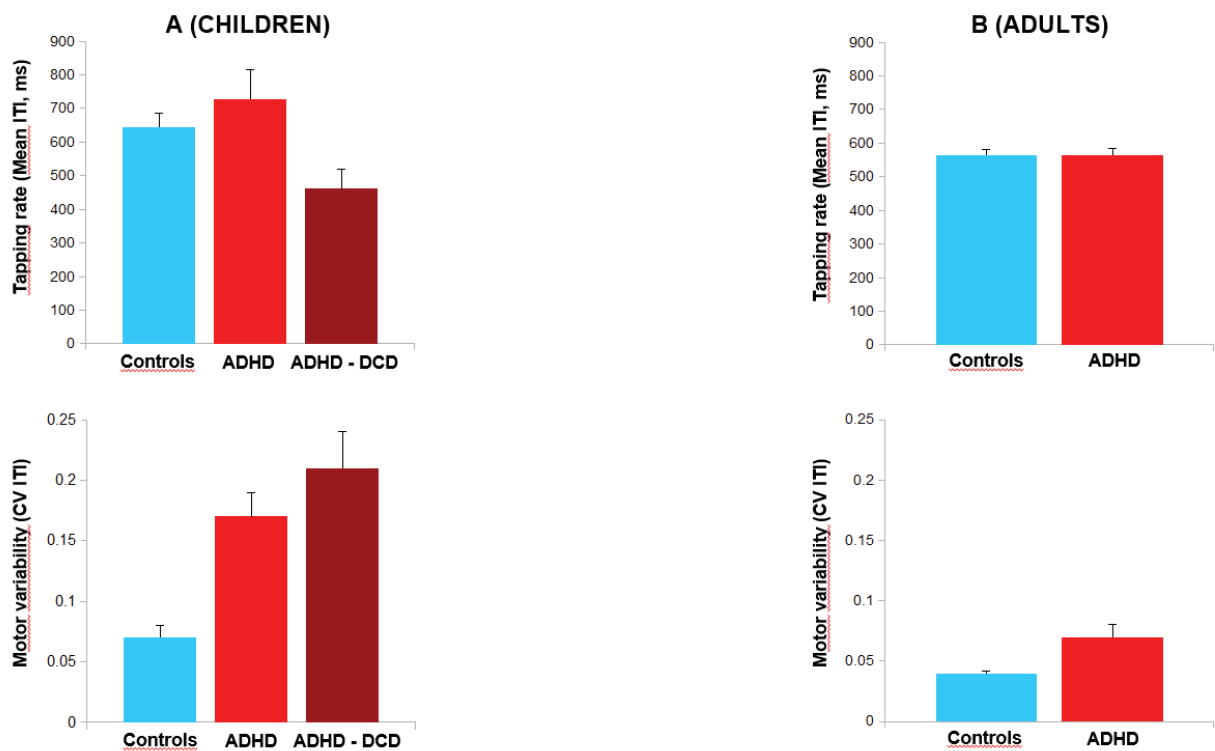


Figure S3. Tapping rate (mean ITI) and motor variability (CV of the ITIs) for children (A) and adults (B) obtained in the unpaced tapping task.

### *Individual differences*

Further tests were conducted to tests whether children with ADHD, divided into good and poor beat trackers, differed on measures of I.Q., selective attention, divided attention, sustained attention, auditory attention, short-term memory, inhibition, and flexibility. These measures are reported in Table S2. The discrepancies of the sample sizes for the different tasks result from the inability of some children to complete all the tasks until the end of the session due to evident fatigue or restless behavior. No significant differences between good and poor beat trackers were found on all tasks, except for inhibition.

**Table S2.** Average measures in cognitive tests for ADHD children identified as good and poor beat trackers.

Measure	Poor beat trackers		Good beat trackers		t value (df)	P
	Mean (SE)	n	Mean (SE)	n		
I.Q.	92.56 (3.56)	18	98.91 (3.98)	11	1.19 (23.54)	0.25
Short-term memory	35.64 (1.75)	17	45.40 (3.27)	10	0.77 (17.60)	0.22
Selective attention	30.42 (6.88)	24	40.00 (7.58)	17	0.94 (36.16)	0.36
Divided attention	27.92 (5.29)	24	27.19 (7.04)	16	0.09 (30.40)	0.93
Sustained attention	31.90 (6.31)	21	27.00 (6.30)	16	0.55 (34.31)	0.59
Auditory attention	31.83 (7.40)	24	32.80 (8.47)	15	0.09 (32.13)	0.93

*Potential influence of gender and hyperactivity on beat-tracking measures*

To test whether differences between females and males affected the results in the different groups, factorial ANOVAs were run on the different measures of beat tracking in adults (total *d*-prime for the BAT, paced tapping with music and metronome, and unpaced tapping) by taking both the Group and Gender as between-subject factors. The analyses showed no significant effects of Gender (for BAT, paced tapping, and unpaced tapping,  $F_s < 1$ ), nor interactions between Gender and Group (for BAT and unpaced tapping,  $F_s < 1$ ; paced tapping, [ $F_{(1,90)} = 3.23$ ,  $P = 0.08$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.03$ ]).

In addition, to assess the potential influence of hyperactivity in the ADHD adult group, a comparison of adults with combined type with those showing a predominant

inattentive type was run on the same beat-tracking measures. None of these difference reached significance, thus showing that the presence of hyperactivity did not significantly influence our results (for BAT, paced tapping, and unpaced tapping,  $ts < 1$ ).

## **Reference**

Dalla Bella, S., Farrugia, N., Benoit, C.E., Begel, V., Verga, L., Harding, E., Kotz, S.A. BAASTA: Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities. *Behav Res Methods*, **49**(3), 1128-1145 (2017).



# Publications & Communications

---

## *Articles dans des revues internationales non-francophones avec comité de lecture*

**Puyjarinet, F.**, Bégel, V., Gény, C., Driss, V., Cuartero, Kotz, S., Pinto, S., & Dalla Bella, S. (2019). Heightened orofacial, manual, and gait variability in Parkinson's disease results from a general rhythmic impairment. *npj Parkinson's Disease* (in press).

Biotteau, M., Danna, J., Baudou, E., **Puyjarinet, F.**, Velay, J.-L., Albaret J.-M., Chaix, Y. (2019). Developmental coordination disorder and dysgraphia: signs and symptoms, diagnosis, and rehabilitation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 1973-1895.

Dauvergne, C., Bégel, V., Geny, C., **Puyjarinet, F.**, Laffont, I., Dalla Bella, S. (2018). Home-based training of rhythmic skills with a serious game in Parkinson's disease: usability and acceptability. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 61, 380-385.

**Puyjarinet, F.**, Bégel, V., Lopez, R., Dellacherie, D., & Dalla Bella, S. (2017). Children and adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder cannot move to the beat. *Scientific Reports*, 7, 11550

## *Articles dans des revues francophones à comité de lecture*

**Puyjarinet, F.**, Jeannin-Fuzier, A., Blain, C., Fournier, C., Metivier, M. (en révision). Psychomotricité et Trouble du Déficit de l'Attention/Hyperactivité: évaluation d'un programme de rééducation basé sur des mises en situation rythmiques. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*.

**Puyjarinet, F.** (2019). Intérêts de la pratique de l'imagerie motrice dans la rééducation de l'écriture des enfants dysgraphiques. *A.N.A.E.*, 159, 257-267.



**Puyjarinet, F.** (2017). Trouble du déficit de l'attention/hyperactivité avec ou sans troubles associés: mise en évidence de différences attentionnelles et exécutives. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 66(1), 13-21.

### ***Chapitre d'ouvrage***

**Puyjarinet, F., & Coutant, M.** (2018). Timing et psychomotricité : dysfonctionnements temporels. In F. Giromini, J.-M. Albaret & P. Scialom (Eds.), *Manuel d'enseignement de psychomotricité* (p. 71-80). Paris, France : De Boeck-Solal.

### ***Article de vulgarisation***

Bégel, V., **Puyjarinet, F.**, & Dalla Bella, S. (2018). Le rythme de la musique à l'aide du mouvement dans la maladie de Parkinson. *La Lettre des Neurosciences*, 54, 32-34.

### ***Communications orales - congrès internationaux***

**Puyjarinet, F.**, Bégel, V., Gény, C., Pinto, S., & Dalla Bella, S. Relations between rhythmic impairment in speech and non-verbal domains in Parkinson's disease. *12th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM) World Congress*. Paris, France. July 2018.

**Puyjarinet, F.**, Albaret, J.M., Dalla Bella, S. Analysis of perceptual, motor and sensorimotor timing profiles of children with DCD + ADHD. *International Conference on Developmental Coordination Disorder*. Toulouse, France. July 2015.

### ***Communications affichées - congrès internationaux***

**Puyjarinet, F.**, Bégel, V., Gény, Driss, V., Cuartero M.-C., C., Pinto, S., & Dalla Bella, S. A general impaired-rhythm system underpins oro-motor, manual, and gait rhythmic disturbances in Parkinson's disease. *International congress of Parkinson's disease and Movement Disorders*. Nice, France. September 2019

**Puyjarinet, F.**, Bégel, V., Lopez, R., Dellacherie, D., & Dalla Bella, S. (2017). Children and adults with ADHD cannot track the beat of music. *The Neurosciences and Music VI<sup>th</sup> Congress*. Boston, USA. June 2017.

Dellacherie, D., Riquet, A., Bégel, V., Mary, A., **Puyjarinet, F.**, Vallée, L., & Dalla Bella, S. Developmental cerebellar anomalies affect motor adaptation in sensorimotor synchronization

and the detection of tempo change. *10<sup>th</sup> Forum of Neurosciences*. Copenhagen, Denmark. July 2016.

**Puyjarinet, F.**, Bégel, V., & Dalla Bella, S. Timing perceptif et sensorimoteur dans le Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité associé ou non au Trouble de l'Acquisition de la Coordination chez l'enfant. *4<sup>ème</sup> Colloque International de langue française sur le TDA/H*, Brussels, Belgium. June 2016.

**Puyjarinet, F.**, Bégel, & Dalla Bella, S. (2017). Déficiences temporels et rythmiques dans le TDA/H. In J.M. Albaret, J. Marquet-Doléac, J. & R. Soppelsa, (Eds.), *Les Entretiens de Psychomotricité* (p.12-18). Toulouse : Europa Digital & Publishing.

#### **Communications orales congrès nationaux :**

**Puyjarinet, F.**, Geny, C., Azevedo, C., Sjobert, B., Bégel, V., Cochen de Cock, V., Bardy, B., Dalla Bella, S. Capacités rythmiques des patients parkinsoniens avec enrayage cinétique. *Congrès de la Société Francophone Posture Equilibre et Locomotion*. Montpellier, France. Octobre 2017.

**Puyjarinet, F.**, Bégel, V., & Dalla Bella, S. Déficiences temporels et rythmiques dans le TDA/H. *Les Entretiens de Psychomotricité*, Paris, France. Octobre 2017.

**Puyjarinet, F.**, Bégel, V., & Dalla Bella, S. Les altérations du timing dans le TDA/H chez l'enfant et l'adulte : des troubles de la perception des durées au déficit d'extraction du rythme. *Journée de l'ATEP*, Toulouse, France. Mai 2017.